Développement de nouvelles réactions catalysées à l'or pour la synthèse organique

Yann Odabachian

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

par

YANN ODABACHIAN

Développement de nouvelles réactions catalysées à l'or pour la synthèse organique

Soutenue le 16 Décembre 2011 devant la commission d'examen composée de :

Fabrice Chemla	**Rapporteur**
Véronique Michelet	**Rapporteur**
Elizabet Duñach	**Président du jury**
Troels Skrydstrup	**Examinateur**
Fabien Gagosz	**Directeur de Thèse**

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés au sein du laboratoire de synthèse organique de l'Ecole Polytechnique. Au cours de ces presque quatres années, j'ai eu la chance de rencontrer de nombreuses personnes que je souhaite remercier.

Tout d'abord, je souhaite remercier le Professeur Samir Zard d'avoir accepté de m'accueillir au sein de ce laboratoire, ainsi que de m'avoir fait découvrir la synthèse organique au travers des différents cours qu'il a donnés.

Je souhaite également remercier les membres de mon jury. Au Professeur Elisabet Duñach qui a très gentiment accepté de présider mon jury de thèse. Au Professeur Fabrice Chemla, et au Docteur Véronique Michelet d'avoir accepté de lire et d'évaluer ce manuscrit.

Un immense merci au Docteur Fabien Gagosz. Il m'a tout appris sur les techniques de laboratoire, les quatre ans passés avec lui furent vraiment incroyables. Toutes les discussions que nous avons pu avoir sur la chimie, et pour tout le reste. Fabien, ces quelques lignes ne sont rien par rapport à ce que tu m'as apporté durant ces quatre ans.

Un grand merci au Professeur Troels Skrydstrup. Les quatre mois que j'ai passés au sein de son laboratoire à Aarhus furent très agréables, et l'occasion de me baigner dans une ambiance très différente. Je lui suis également très reconnaissant d'avoir accepté mon invitation dans le jury de ma soutenance de thèse.

Un très grand merci aux permanents du laboratoire, que ce soit Béatrice pour sa gentillesse permanente, Lélia Lebon pour sa disponibilité, ou Michel Levart toujours sympathique et serviable. Je n'oublie pas Yvan Six et son inépuisable gentillesse et générosité. Et également Brigitte, toujours disponible pour discuter de tout et de rien dans son bureau.

Je vais maintenant faire le tour des laboratoires. Tout d'abord le labo 5, où j'ai passé la plupart de mon temps. Merci aux plus anciens de m'avoir accueilli dans ce laboratoire, que ce soit Florin, Igor, Andréa, Ryan, Rachel, Wioletta ou Alex. A Benoît, membre actuel de ce laboratoire, grand fan de Philippe Katerine, je ne peux que lui dire "bla bla bla" (et continue à faire des gâteaux trop bons !). Malheureusement, Guilhem ne le laisse pas mettre ce grand moment de la chanson française. Beaucoup de courage à tous les deux pour la suite ! Egalement merci à Søren, pour son bref passage en France, et pour l'accueil qu'il m'avait fait au Danemark.

Place au labo 4. De très nombreuses personnes s'y sont succédées. Merci à Rémi et ses fameux muffins au cornichon (ils resteront très longtemps dans l'histoire), Mehdi le briseur d'écran de téléphones portables. Bon courage à Zhibo et à sa petite famille ! Egalement à Pierre, que je n'ai pas vu très longtemps, à Julien, post-doc éternel (enfin j'espère que cela s'arrêtera pour lui cette année) et ses fameux whoopies et également à Laurent (avec son look indémodable). Merci également à Raphaël, Sébastien et Cong.

Enfin le labo 3. Avec notamment Diego (et ses sifflements), Alice, Yann, Bernhard (et ses blagues d'un goût douteux), Nicolas (d'une gentillesse infinie) et Marie-Gabrielle (pour les quatres années au laboratoire, et pour avoir au moins un laboratoire qui écoutait du Lady Gaga).

Le labo 2, dans lequel j'ai passé pas mal de temps. S'y sont succédés Aurélien (et l'inimitable BO de Mario Kart, sa cuisine, les soirées chez lui, ...), Thomas (la seule personne que je connaisse à apprécier Didier Super), et Rama (et son magnifique bouc) et My. Egalement Guillaume pour toutes les soirées pokers organisées, les soirées au bar, les discussions sur du rock indépendant, de politique, ... N'oublions pas Fred, grand fan de Maîtresse Athéna, organisateur de visites culturelles (l'exposition Bob l'éponge ...). Un grand merci à la nouvelle génération du labo 2 également, composée de deux anciens étudiants : Colombe, à qui je souhaite beaucoup de réussite pour la suite et avec qui j'ai toujours aimé discuter. Et Raphaël, adolescent éternel, grand fan des poivrons et des comédies musicales.

C'est maintenant le tour du labo 1, il est tellement loin de mon laboratoire que je n'y allais que rarement. C'était néanmoins un plaisir de pouvoir y retrouver Laurent, à qui je ne peux que souhaiter des bonnes choses, Matthieu, Zorana, Vicky, Nina, Cristian et Emmanuel.

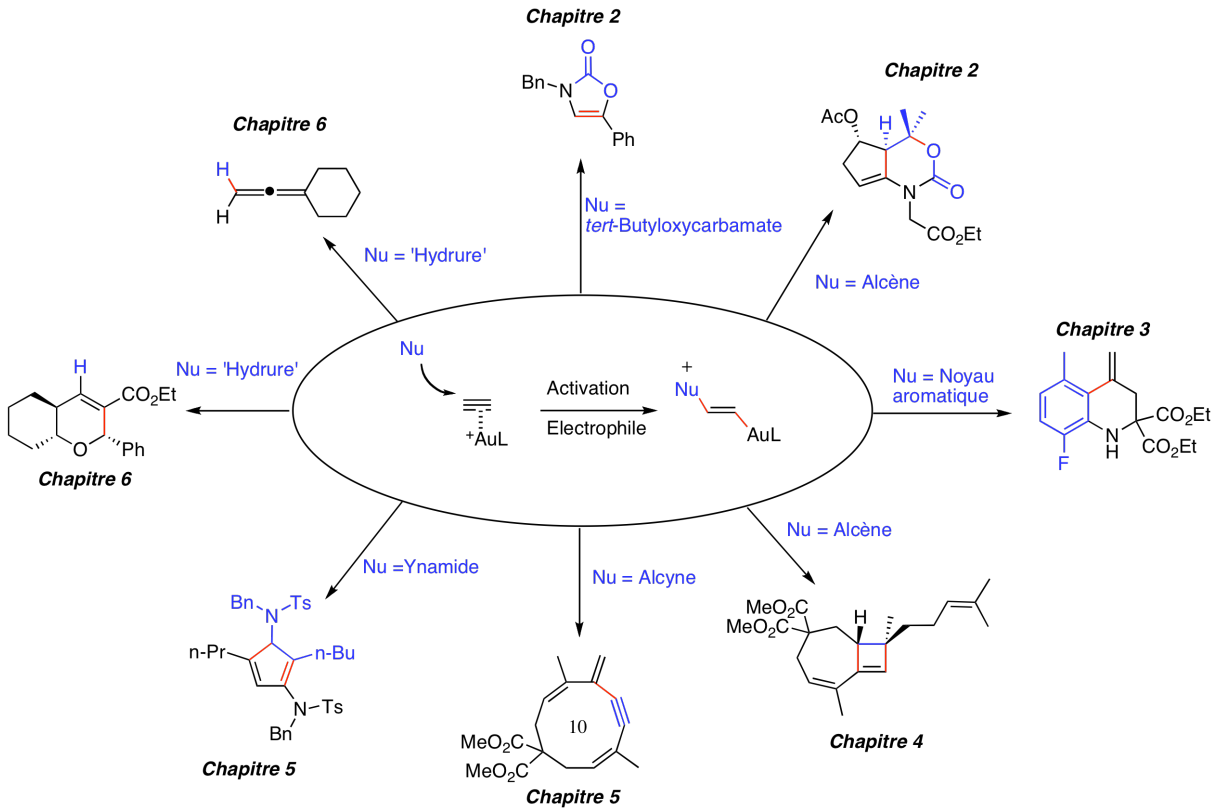
Il ne faut pas oublier les doctorants du DCPH, avec qui j'ai passé un temps non négligeable. Que ce soit Romaric et Aurélien, à qui je souhaite beaucoup de succès pour la suite. Hadrien, qui entre dans sa dernière année de thèse, ainsi que Martin avec qui il est facile de discuter longuement de chimie organique. Un grand merci également à Nicolas Mézailles pour sa gentillesse, ainsi qu'à Louis Ricard et Xavier Le Goff, pour toute l'aide qu'ils ont pu m'apporter (que ce soit pour les rayons X ou pour l'informatique). Désolé pour tous ceux que j'ai pu oublier.

Je souhaite également remercier mon adorable Claire, qui m'a supporté pendant ces quatre ans, et continue de me soutenir aujourd'hui (pour m'avoir entretenu, cuisiné des superbes petits plats, ...). Enfin un grand merci toute à ma famille au grand complet, de m'avoir soutenu tout au long de ces années.

Introduction générale

La chimie organique est toujours à la conquête de nouveaux terrains. Ces dix dernières années, la catalyse homogène par des espèces électrophiles d'or(I) et d'or(III) a subi un fort développement. Ces espèces ont une réactivité d'acide de Lewis très prononcée, et peuvent notamment activer des insaturations carbonées telles que des alcènes, des allènes ou des alcynes.

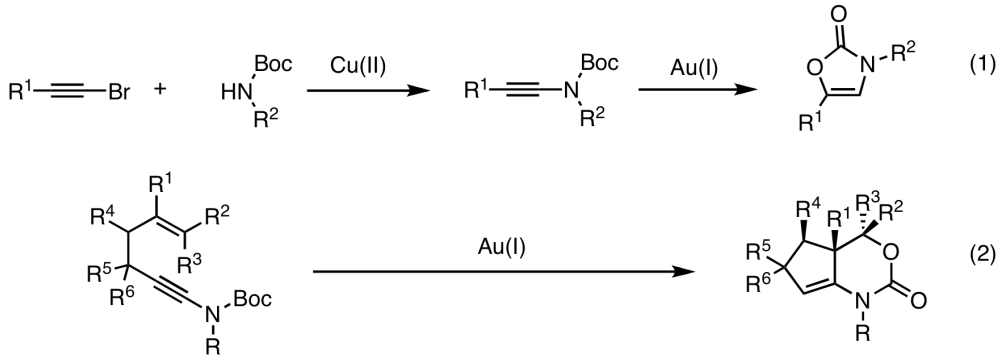
Ce manuscrit détaillera plusieurs transformations qui utilisent la réactivité de ces complexes. Ces réactions reposent sur l'activation électrophile de groupements alcynes par un complexe d'or(I) qui permet leur fonctionnalisation par l'addition de nucléophiles variés. Ces nucléophiles peuvent être un hétéroatome, une oléfine, une fonction alcyne ou un noyau aromatique. L'activation électrophile des fonctions alcynes a également permis l'initiation d'un transfert d'hydrure formel 1,5.



Ce manuscrit est divisé en six chapitres. Le chapitre 1 présente une introduction sur la catalyse à l'or. Les chapitres suivants présentent les méthodologies développées dans le cadre de cette thèse qui ont permis l'addition de nucléophiles tels que :

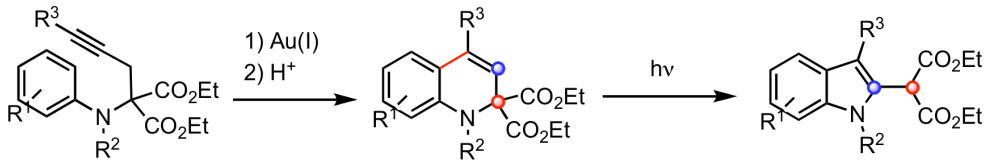
- *la fonction carbonyle d'un carbamate (chapitre 2).*

Cette approche peut mener à des oxazolones foncitonnalisées (équation 1) ou à des oxazinanones (équation 2).



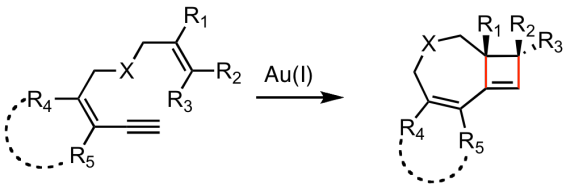
- *des noyaux aromatiques (chapitre 3).*

Il a été possible de préparer de nombreux dérivés de quinoléines à partir de *N*-aminoaryl propargyl malonates (équation 3). Un réarrangement photochimique inhabituel de ces dihydroquinoléines en indoles a été observé.



une oléfine (chapitre 4).

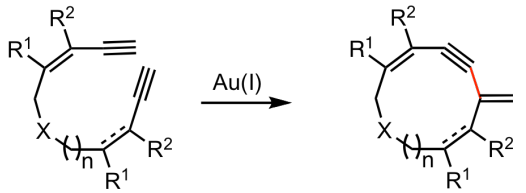
Les réactions de cycloisomérisation d'énynes 1,8 mènent à des cyclobutènes dont nous avons étudié la réactivité en présence d'un catalyseur d'or (équation 4).



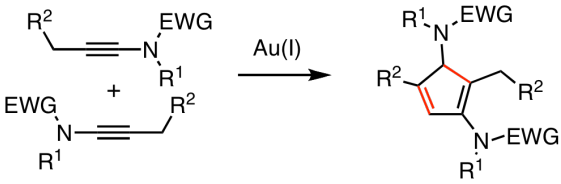
(4)

- *une fonction alcyne (chapitre 5).*

L'addition d'une fonction alcyne sur un alcyne activé par l'or a permis le développement de deux nouvelles transformations. Une réaction intermoléculaire de cycloisomérisation de diynes 1,9 ou 1,10 fournit des cycloalcynes (équation 5); tandis qu'une homodimérisation d'alcyne mène à des structures dimériques variées telles que des cyclopentadiènes (équation 6).



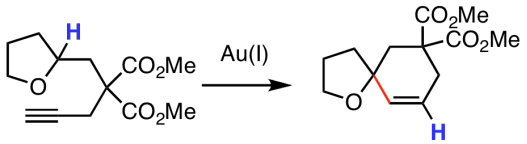
(5)



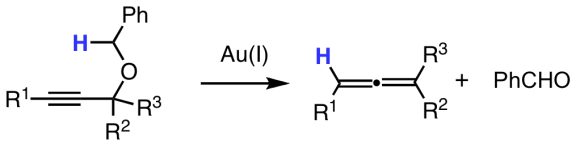
(6)

un "hydrure" (chapitre 6).

L'activation d'un alcyne par un complexe d'or(I) peut initier un transfert formel d'hydrure 1,5. Deux séquences ont ainsi pu être développées. Lorsque l'intermédiaire issu de ce transfert cyclise, des hétérocycles oxygénés ont été synthétisés (équation 7). Une nouvelle synthèse d'allènes a été développée pour le cas où l'intermédiaire auré fragmente (équation 8).



(7)



(8)

Table des matières

Chapitre 1 : Introduction générale à la catalyse homogène à l'or

Cette introduction sera divisée en cinq parties. Elle présentera d'abord des généralités sur l'or, et les raisons de son acidité de Lewis exceptionnelle. Il sera ensuite question des différents complexes d'or utilisés en catalyse. Puis, les principales réactivités de ces complexes seront présentées, suivies d'une partie consacrée exclusivement aux réactions de cycloisomérisations (et de cyclisation suivie de l'addition d'un nucléophile) d'énynes dont la première étape est l'addition nucléophile d'une oléfine sur une fonction alcyne activée par un complexe d'or. Une transformation de cette nature a été utilisé par l'auteur du manuscrit au cours des projets décrits dans les chapitres 2 et 4. Enfin, la nature des intermédiaires impliqués dans les réactions catalysées à l'or sera brièvement discutée.

I. Généralités sur la catalyse à l'or :

I.1 L'or :

L'or est le métal précieux pour lequel l'humanité a montré le plus d'intérêt à travers l'histoire. A l'origine, l'or était connu pour sa couleur, sa brillance, sa malléabilité, sa grande stabilité et sa relative rareté. Pour ces raisons, il était principalement utilisé pour fabriquer des bijoux et comme valeur financière. Son potentiel dans des applications scientifiques est longtemps resté sous-estimé, car l'or(0) est considéré comme chimiquement inerte.

Cependant, des applications existent dans différents domaines comme en physique, où plusieurs caractéristiques de ce métal sont exploitées :

- sa faible conductivité thermique : c'est un métal de choix pour préparer des matériaux résistants à la chaleur dans les industries aéronautiques et l'aérospatiale.
- sa conductivité électrique : de nombreux composants électroniques utilisent l'or comme conducteur, car il allie une excellente conductivité à une très bonne résistance à la corrosion.

L'utilisation de complexes d'or(I) a été un succès dans l'industrie pharmaceutique en tant qu'anti-inflammatoire. C'est ainsi un des traitements les plus efficaces de différents types d'arthrite. Cependant, son coût élevé réduit son utilisation massive.

I.2 L'or en chimie :

Le potentiel de l'or et de ses espèces oxydées utilisés comme réactifs ou catalyseurs en chimie organique est très important. Pourtant, ce métal a longtemps été délaissé, suite à des *a priori* sur l'absence de réactivité de l'or.

De nombreuses études ont été réalisées dans la première moitié du XXème siècle sur la chimie des composés organo-or[1]. Cependant, peu de processus catalytiques ont pu être développés, et le coût de ce métal a limité l'impact de ces publications à court terme. Il a fallu attendre 1970 pour que l'intérêt porté à l'or en chimie renaisse.

A cette époque, plusieurs réactions hétérogènes catalysées à l'or ont été développées. Elles concernent des procédés chimiques d'intérêt majeur : l'oxydation du monoxyde de carbone en dioxyde de carbone, et la formation de chlorure de vinyle à partir d'acétylène (essentiel dans la synthèse du PVC). Ces deux transformations ont prouvé le potentiel de l'or en catalyse hétérogène[2].

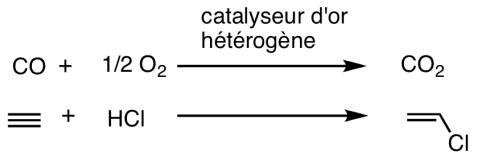


Schéma 1 : Procédés qui utilisent des catalyseurs d'or.

Le développement de ces réactions a également permis d'accroître l'intérêt porté par les scientifiques à ce métal pour la synthèse de nouvelles nanoparticules[3], d'alliages, ou d'autres catalyseurs hétérogènes.

Plus récemment encore, la catalyse à l'or en milieu homogène a connu un essor impressionnant. Les transformations récemment développées utilisent les caractéristiques chimiques de l'or sous l'état d'oxydation (+I) ou (+III). Les sels ou complexes d'or(I) et (III) sont de très bons acides de Lewis, et ouvrent de nouvelles possibilités dans le domaine de la catalyse électrophile. Les propriétés de ces oxydes seront présentées dans la prochaine partie.

---

[1] a) Kharasch, M.S.; Isbell, H.S. *J. Am. Chem. Soc*, **1930**, *52*, 2919; b) Kharasch, M.S.; Isbell, H.S. *J. Am. Chem. Soc*, **1931**, *53*, 2919; c) Kharasch, M.S.; Isbell, H.S. *J. Am. Chem. Soc*, **1931**, *53*, 2701; d) Kharasch, M.S.; Isbell, H.S. *J. Am. Chem. Soc*, **1931**, *53*, 3053; e) Kharasch, M.S.; Isbell, H.S. *J. Am. Chem. Soc*, **1931**, *53*, 3059; Kharasch, M.S.; Beck, T.M.. *J. Am. Chem. Soc*, **1934**, *56*, 2057;

[2] Revue sur l'utilisation de l'or en catalyse hétérogène : Hutchings, G.J. *Chem. Commun.*, **2008**, 1148.

[3] Revue sur la nanocatalyse à l'or : Grzelczak, M.; Perez-Juste, J.; Mulvaney, P.; Liz-Marzan, L.M. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1783.

I.3 Propriétés des oxydes d'or :

Les propriétés particulières de l'or découlent de sa position dans le tableau périodique des éléments. Son numéro atomique est 79, et sa configuration électronique est $[Xe]4f^{14}5d^{10}6s^{1}$. Cette configuration électronique confère à l'or des effets relativistes très importants qui ont de nombreuses conséquences sur l'électrophilie des complexes d'or[4].

Ces effets proviennent de la vitesse des électrons des couches externes. En effet, leur vitesse n'est pas négligeable par rapport à la célérité de la lumière. Cette vitesse importante entraîne une augmentation de la masse des électrons, et ainsi le rapprochement de ces électrons du noyau de l'atome. Ces phénomènes provoquent une contraction des orbitales 6s et 6p de l'or.

La contraction de l'orbitale 6s a pour conséquence une stabilisation de cette orbitale, et donc la diminution de l'énergie de la LUMO pour l'or(I) et l'or(III). Cette diminution explique l'exceptionnelle acidité de Lewis des complexes d'or(I). De plus, la contraction de l'orbitale 6s contraint les orbitales 5d et 4f à s'étendre. En effet, celles-ci se retrouvent protégées par les orbitales 6s et 6p. Cette extension déstabilise l'HOMO de l'or(I). En conséquent, il est plus apte à donner des électrons.

Une théorie permet de prédire l'électrophilie des complexes d'or. La configuration électronique de l'or(I) (type R_3PAu^+) le rend isolobal à un proton, mais également au cuivre(I), à l'argent(I) ou au mercure(II)[5]. Tous ces composés ont un caractère acide de Lewis très prononcé. Un complexe d'or(I) peut être considéré comme un 'gros' proton. L'isolobalité permet d'expliquer très simplement la réactivité de ces complexes. Le même raisonnement peut être appliqué à l'or(III), isolobal au platine(II).

Afin d'utiliser d'une manière optimale toutes les propriétés de ce métal, des complexes d'or(I) et (III) variés ont été développés et seront présentés dans la prochaine partie.

---

[4] Revues sur l'effet relativiste : a) Gorin, D.J.; Toste, F.D. *Nature*, **2007**,*446*, 395. Revue sur l'étude théorique de l'or et de ses oxydes : b) Pyykö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4412;
[5] Hoffman, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, *21*, 711.

II. Les complexes d'or communément employés :

Les catalyseurs d'or utilisent les états d'oxydation les plus stables de l'or : (+I) et (+III). Ces deux types de catalyseurs sont d'excellents acides de Lewis, mais leurs propriétés diffèrent légèrement, comme cela sera vu par la suite. Cette partie présente les catalyseurs les plus couramment utilisés et les méthodes qui permettent leur préparation.

II.1 Complexes d'or(III) :

Les complexes d'or(III) sont des composés dont la configuration électronique est $[Xe]4f^{14}5d^{8}$. Leur géométrie est plan carré. Plusieurs types de complexes existent. Le plus couramment utilisé en catalyse est $AuCl_3$, disponible dans le commerce et actif en catalyse. Ce composé est cristallin sous une forme dimérique. D'autres composés similaires $AuBr_3$ et AuI_3 existent également.

Les premiers sels d'or(III) isolés furent les dérivés d'$AuCl_4^-$. En effet, la dissolution de l'or dans l'eau régale conduit à la formation de $HAuCl_4$. Les dérivés $NaAuCl_4$ et *n*-Bu_4NAuCl_4 sont formés de manière similaire. Ces composés sont faciles à préparer et peuvent être réduits facilement en sel d'or(I) (schéma 2).

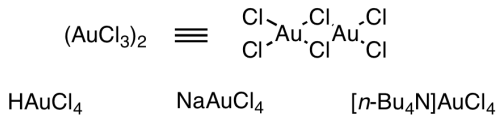


Schéma 2 : Sels d'or(III) disponibles dans le commerce

La présence d'un ligand peut moduler la réactivité des complexes d'or(III)[6]. Les ligands les plus utilisés sont soit des dérivés de pyridine ou de picolinate, soit des dérivés de carbènes N-hétérocycles comme $IPrAuBr_3$ (schéma 3).

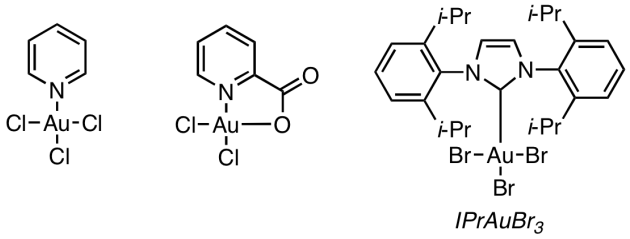


Schéma 3 : Complexes d'or(III) utilisés en catalyse homogène

Le changement du contre-ion peut modifier la réactivité de ces catalyseurs. L'addition d'un sel d'argent(I) permet l'abstraction des atomes de chlore, et leur remplacement par le contre-ion de l'argent (schéma 4). Cependant, Reetz et son équipe ont montré que l'espèce générée par l'action de AgOTf sur $AuCl_3$ n'est pas clairement définie[7]. En effet, le précipité a pour formule brute $Au_9Ag_{11}Cl_{28}$. Ce n'est donc pas le chlorure d'argent attendu. L'espèce en solution n'a pas pu être analysée. Il est donc difficile de savoir quelle(s) espèce(s) catalyse(nt) effectivement les transformations quand un mélange $AuCl_3$/Ag(I) est utilisé.

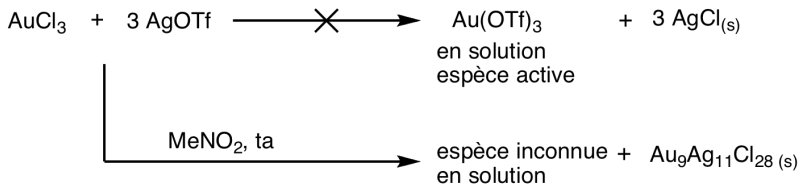


Schéma 4 : Espèce générée par l'addition d'un sel d'argent(I) sur un sel d'or(III)

Les principaux complexes d'or(I) seront maintenant passés en revue.

II.2 Complexes d'or(I) :

De nombreux sels d'or(I) existent. Ils sont plus stables que les sels d'or(I). Le composé le plus simple est AuCl, qui existe sous forme polymérique. Il est possible de complexer un

[6] a) Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J.P.; Rudolph, M.; Kurpejovic, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6545; b) Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M.; Bats, J.W.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6672; c) de Fremont, P.; Singh, R.; Stevens, E.D.; Petersen, J.L.; Nolan, S.P. *Organometallics*, **2007**, *26*, 1376.
[7] Reetz, M.T.; Sommer, R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *18*, 3495.

thioéther sur AuCl, afin d'augmenter grandement sa stabilité. Ces composés sont disponibles dans le commerce, mais ils sont également faciles à préparer à partir de sels d'or(III).

L'or(I) a pour configuration électronique $[Xe]4f^{14}5d^{10}$. Les complexes d'or(I) sont de géométrie linéaire et sont de la forme LAuX. Le ligand L permet de stabiliser la charge cationique de l'atome d'or. Pour cela, la liaison L-Au doit être forte. Au contraire et afin d'utiliser les complexes en tant que catalyseurs électrophiles, le groupement X doit être faiblement coordinant, afin d'augmenter la charge cationique de l'atome d'or.

La plupart des espèces cationiques d'or(I) ont pour précurseurs des composés de la forme LAuCl. Les principaux L ligands utilisés sont les suivants :

- les ligands phosphines (schéma 5). Ce sont des ligands qui sont à la fois des bons accepteurs π et donneurs σ. Leur activité est modulée par les groupements R portés par l'atome de phosphore. Les phosphines utilisées peuvent être des monophosphines (trialkyl ou triaryl phosphines, ou diverses biaryl phosphines de Buchwald), ou des biphosphines (dérivés de BINAP).

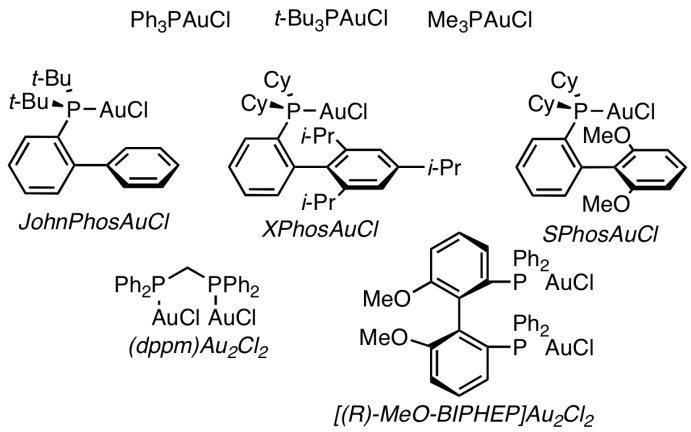


Schéma 5 : Exemples de précatalyseurs de type LAuCl (avec L = phosphine)

- les ligands phosphites ou phosphorimidates (schéma 6). Ces ligands maximisent le caractère accepteur π au détriment de la rétrodonation σ. Les précatalyseurs associés sont les plus électrophiles, mais ils ne permettent pas la formation d'intermédiaires de type carbène d'or.

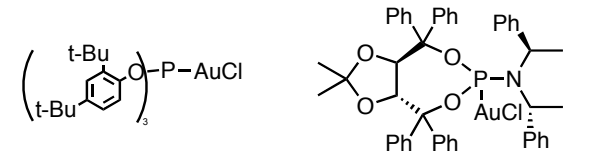


Schéma 6 : Exemples de précatalyseurs de type LAuCl (avec L = phosphite ou phosphorimidate)

- les carbènes *N*-hétérocycliques d'Arduengo (NHC, schéma 7). Les catalyseurs associés sont les plus donneur σ, et les moins accepteurs π. En conséquence, ils seront moins électrophiles mais favoriseront la formation d'intermédiaire de type carbène d'or.

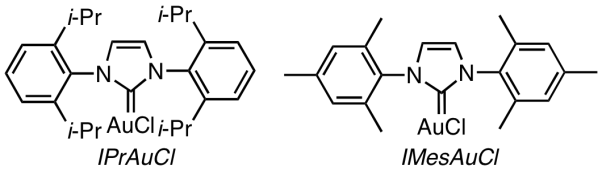


Schéma 7 : Exemples de complexes de carbènes d'or(I)

La préparation des complexes de type LAuCl est aisée (schéma 8). Dans le cas des phosphines et des phosphites, le mélange du ligand avec une source d'or(I) (AuCl ou $AuCl{\cdot}SR_2$) fournit le complexe LAuCl.

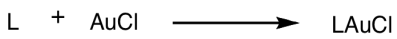


Schéma 8 : Préparation de dérivés de type LAuCl (avec L = phosphine ou phosphite)

Lorsque le ligand est un NHC, les catalyseurs peuvent être préparés par métathèse σ entre le sel d'or AuCl et le complexe d'argent LAgCl (L = NHC)[8]. Ce complexe d'argent est lui-même préparé à partir de l'oxyde Ag_2O qui en présence d'un sel d'imidazolium produit le dérivé de type LAgCl (schéma 9).

[8] de Frémont, P.; Scott, N.M.; Stevens, E.D.; Nolan, S.P. *Organometallics,* **2005**, *24*, 2411.

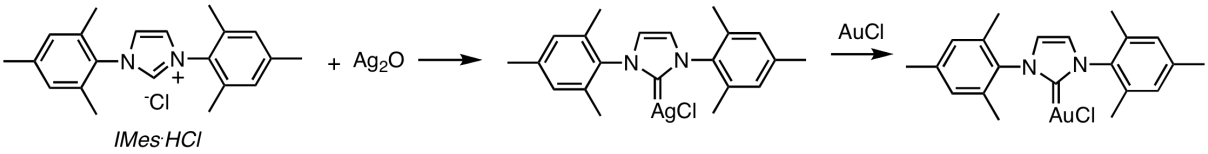


Schéma 9 : Préparation de dérivés de type LAuCl avec L = NHC

Les complexes LAuCl ne sont en général pas actifs en catalyse. La présence du ligand diminue l'activité du catalyseur. Afin d'obtenir une espèce active en catalyse, il est important de remplacer l'atome de chlore par un groupement faiblement coordinant, afin de se rapprocher d'une espèce cationique de type LAu^+. Pour celà deux approches sont possibles, la génération *in situ* de l'espèce cationique ou l'utilisation d'un catalyseur cationique stable.

Pour réaliser cet échange *in situ*, il suffit de rajouter au catalyseur de type LAuCl, un sel d'argent AgX (X = OTf, BF_4, ClO_4, NTf_2, SbF_6). Il en résultera la formation de LAuX, et la précipitation de AgCl. L'ajout d'un acide fort sur un précatalyseur de type LAuMe fournit également l'espèce active LAuX et dégage du méthane (schéma 10).

$$\text{LAuCl} + \text{AgX} \longrightarrow \text{LAuX} + \text{AgCl}_{(s)}$$
$$\text{LAuMe} + \text{HX} \longrightarrow \text{LAuX} + \text{CH}_{4(g)}$$

Schéma 10 : Préparation de dérivés de type LAuX avec X faiblement coordinant

Cette méthode a l'inconvénient d'ajouter des sels d'argent ou un acide fort à la transformation. L'espèce active en solution est alors incertaine. Gagné et son équipe ont montré que le sel d'argent peut avoir une influence sur la nature des intermédiaires impliqués dans les transformations catalysées à l'or[9]. Le développement de catalyseurs bien définis est essentiel à la compréhension des mécanismes des réactions catalysées à l'or(I).

[9] Weber, D.; Gagné, M.R. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4962.

Une alternative est la préparation d'une espèce active stable. De nombreux catalyseurs ont ainsi été développés. Au sein de notre laboratoire, le Dr. Fabien Gagosz a développé des complexes stables qui possèdent un contre-ion bis(trifluoromethanesulfonyl)imidate (NTf_2^-, schéma 11)[10]. De nombreux catalyseurs ont été isolés, ils peuvent posséder un ligand phosphine (PPh_3, ou biaryl phosphine de Buchwald) ou NHC. Ces catalyseurs sont stables à l'air, et très faciles à préparer par un simple échange d'ion avec un sel d'argent, suivi d'une filtration du milieu réactionnel pour enlever le précipité qui contient les sels d'argent. La structure de ces composés a été définie sans ambiguïté par des figures de diffraction aux rayons X[11].

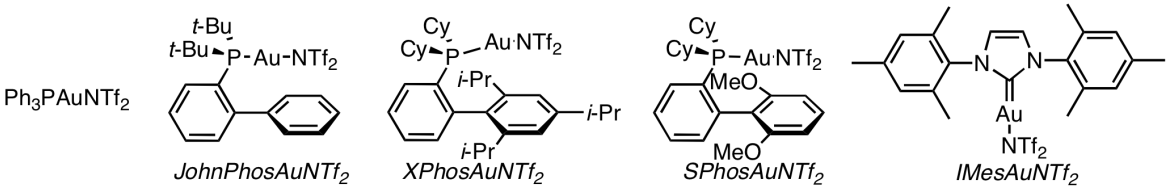


Schéma 11 : Catalyseurs de type LAuNTf2

Le second grand type de catalyseurs stables à l'air utilise un contre-ion hexafluoroantimonate (SbF_6^-, schéma 12). Ces complexes ont été développés par le groupe d'Echavarren[12]. Cependant, le catalyseur n'est pas stable sans l'addition d'un ligand supplémentaire, l'espèce aurée est alors de la forme $[L_2Au]^+SbF_6^-$. En effet, l'hexafluoroantimonate n'est que très peu coordinant et est donc éloigné du centre métallique. Pour cela, l'addition d'un nitrile comme ligand supplémentaire (acétonitrile ou benzonitrile) permet d'obtenir une espèce stable à l'air. Les ligands utilisables sont les phosphines, les phosphites ou bien les NHC.

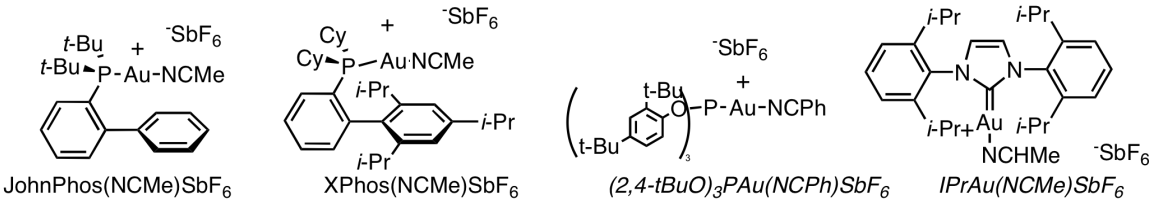


Schéma 12 : Catalyseurs de type LAu(NCR)SbF6

[10] Revue sur l'utilisation de l'anion NTf_2^-en catalyse : Antoniotti, S.; Dalla, V.; Dunach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 7860.

[11] a) Mezailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4133; b) Ricard, L; Gagosz, F. *Organometallics*, **2007**, *26*, 4704.

[12] a) de Frémont, P.; Stevens, E.D.; Fructos, M.R.; Diaz-Requejo, M.M.; Perez, P.J.; Nolan, S.P. *Chem. Commun.*, **2006**, 2045; b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M.P; Cárdenas, D.J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6146; c) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5916; d) Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Benet-Bucholz, J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5455; e) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1677.

D'autres types de complexes d'or stables à l'air et catalytiquement actifs existent comme $[(Ph_3PAu)_3O]BF_4$ ou des complexes qui utilisent un contre-ion triflate stabilisé par un ligand phosphine et un ligand triazole[13]. Dans ce cas, la charge est portée par le triazole (schéma 13).

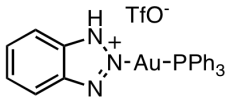


Schéma 13 : Catalyseur d'or de type LAuOTf complexé à un triazole

Les différents sels d'or(I) déjà isolés suffisent pour faire varier grandement l'activité du centre métallique. La variation du ligand et du contre ion permet la réalisation d'une grande variété de transformations. L'électrophilie, et l'encombrement au niveau de l'atome d'or peuvent être très finement calibrés.

La réactivité de ces différents complexes sera étudiée dans la prochaine partie, en présentant une sélection de transformations catalysées à l'or(I) ou à l'or(III).

[13] Duan, H.; Sengputa, S.; Petersen, J.L.; Akhmedov, N.G.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12100.

III. Réactivité des complexes d'or :

III.1 Complexation des catalyseurs d'or(I) ou (III) :

Une des caractéristiques fondamentales des complexes d'or est leur propension, plus importante que pour les autres métaux électrophiles, à activer sélectivement des insaturations carbonées par rapport à un hétéroatome. L'énergie de complexation de différents oxydes de métaux à des hétéroatomes ou des insaturations carbonées a été calculée par Yamamoto *et coll.* (schéma 14)[14]. La tendance est la suivante : le cuivre(I), l'argent(I) et l'or(III) se complexent plus facilement à une fonction carbonyle ou imine qu'à une insaturation carbonée, alors que les sels d'or(I) ou de platine(II) se coordinent préférentiellement à une fonction alcène ou alcyne par rapport à un aldéhyde. Cependant, l'imine reste un meilleur ligand pour ces complexes.

Ainsi l'or(III) est un acide de Lewis préférentiellement oxophile, alors que l'or(I) est préférentiellement carbophile. Le tableau montre également que plus la fonction alcyne est riche (éthynylcyclohexane par rapport à phénylacétylène), plus l'or(I) se complexe facilement.

Le ligand a également une influence très importante. La coordination de PPh_3AuCl au styrène ou au phénylacétylène est endothermique et généralement défavorable. Pour permettre la coordination à ces systèmes, il faut absolument utiliser un contre-ion moins coordinant comme dans le cas de PPh_3AuOTf. La complexation redevient alors légèrement exothermique. C'est pour cette raison que les composés de la forme LAuCl sont inactifs en catalyse. Il est donc essentiel d'échanger l'atome de chlore pour un groupement moins coordinant, afin d'avoir une espèce catalytiquement active.

Ces énergies ne reflètent que l'aptitude des catalyseurs à se coordiner à une fonction alcyne ou alcène, et non les énergies d'activation nécessaires à l'accomplissement des transformations métallocatalysées.

[14] Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7817.

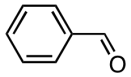
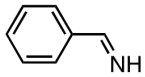
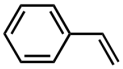
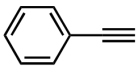
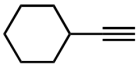
	CuCl	AgCl	AuCl	$AuCl_3$	$PtCl_2$	PPh_3AuCl	PPh_3AuOTf
	37.4	26.4	33.1	35.9	46.9	-	-
	51.8	39.6	53.6	60.3	71.5	-	-
	33.6	26.0	32.7	35.1	38.9	-5.5	3.3
	33.1	22.6	34.7	32.5	49.4	-4.9	0.5
	35.3	25.2	36.2	30.9	49.5	-	-

Schéma 14 : Energies de complexation de différents complexes métalliques (en kJ/mol)

En général, l'or(I) activera sélectivement un alcyne par rapport à un alcène. Bien que les énergies de complexation soient similaires, l'énergie d'activation de la réaction sera supérieure avec un alcène. L'or(I) peut également activer sélectivement un allène par rapport à un alcène.

Ce sont ces propriétés qui sont exploitées dans le développement de nouvelles transformations catalysées à l'or.

III.2 Réactivité des complexes d'or sur une insaturation carboné :

La principale réactivité des catalyseurs d'or est résumée dans le schéma 15[15]. L'activation électrophile de l'insaturation du composé **1.2** initie l'addition d'un nucléophile **1.1**. L'intermédiaire vinyl ou alkyl or **1.3** peut être piégé par un électrophile (comme un atome d'hydrogène, du NBS ou du NIS). Deux types de piégeages peuvent exister:

- la démétallation par l'électrophile, qui fournit les composés de type **1.4**.
- la rétrodonation de l'or permet l'addition nucléophile du carbone en β sur l'électrophile et fournit ainsi l'intermédiaire **1.5**. Cette possibilité n'existe que dans le cas où le substrat **1.2** contient une fonction alcyne. L'intermédiaire **1.5** peut être considéré

[15] Revues sur la catalyse homogène à l'or : a) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3208; b) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J-P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4268; c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; d) Li, Z.; Brower, C.; He, C. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3239; e) Arcadi, A. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3266; f) Gorin, D.J.; Toste, F.D. *Chem. Rev,* **2008**, *108*, 3351; g) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Commun.*, **2007**, 333; h) Fürstner, A.; Davies, P.W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3410; i) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S.A. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2271; j) Hoffman-Roder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 387; k) Hashmi, A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6990; l) Echavarren, A.M.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 431.

comme la forme limite du carbène **1.6**. La nature exacte de ce dernier intermédiaire a été vivement discutée, la réalité se trouve probablement entre ces deux formes extrêmes **1.5** et **1.6**. La nature de cet intermédiaire dépend fortement du catalyseur : moins le ligand sera accepteur π et plus donneur σ, plus l'intermédiaire aura un caractère de carbène **1.6**. Inversement, un ligand accepteur π favorisera la forme carbocationique **1.5**. Ces influences seront détaillées plus précisément dans la dernière partie de ce chapitre.

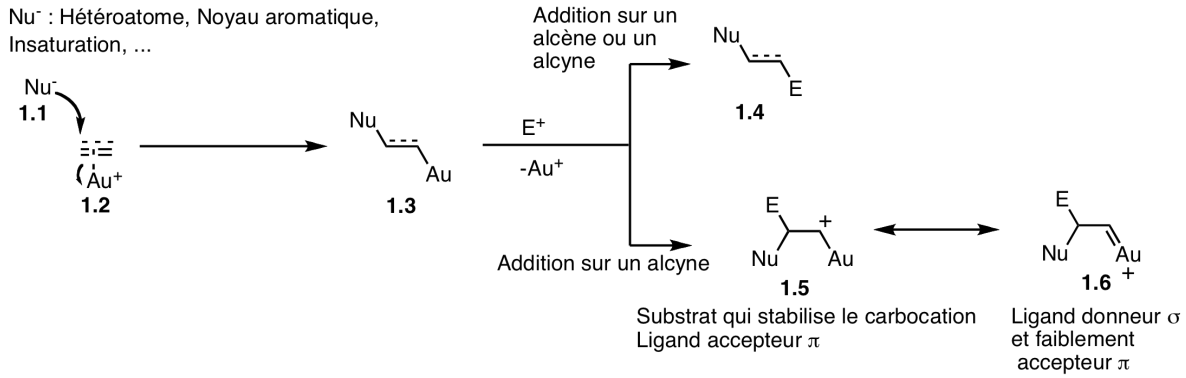


Schéma 15 : Schéma de la réactivité des complexes électrophiles d'or.

Cette réactivité permet d'expliquer une grande partie des réactions catalysées à l'or, dont une sélection sera présentée dans la prochaine partie. Les cycloisomérisations d'énynes seront explicités dans une partie séparée, l'auteur de ce manuscrit ayant réalisé des projets qui concernent des cycloisomérisation d'énynes (chapitres 2 et 4).

III.3 Addition d'hétéroatomes :

L'explosion du domaine de la catalyse à l'or a pour origine une réaction d'addition de méthanol sur un alcyne activé par l'or, développée par Teles *et coll.*[16]

Depuis, de nombreuses méthodes ont été développées permettant l'addition d'hétéroatomes variés sur des fonctions alcynes activées par des complexes d'or. Par exemple, l'addition d'une molécule d'eau sur l'alcyne **1.7** permet la formation de la cétone **1.8** avec un excellent rendement et une très bonne sélectivité (schéma 16)[17]. C'est un des rares exemples où l'espèce active est générée par l'addition d'acide sulfurique au complexe PPh_3AuMe.

[16] Teles, J.H.; Brode, M.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1415.
[17] a) Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4563. Pour une version avec des charges de catalyseur de l'ordre du ppm : Marion, N.; Ramón, R.S.; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.,* **2009**, *131*, 448.

Depuis cette transformation, d'autres systèmes d'hydratation d'alcynes ont été développés. Cette réaction marque le début des additions de nucléophiles sur des alcynes activés par des complexes d'or.

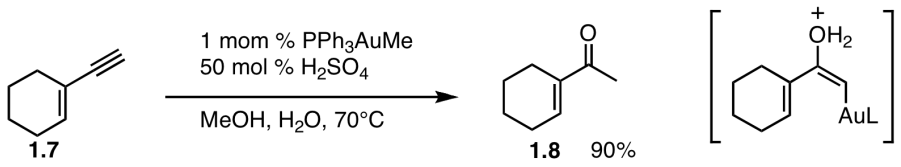


Schéma 16 : Hydratation d'alcyne catalysée à l'or(I).

D'autres nucléophiles peuvent être additionnés, que ce soit des nucléophiles oxygénés comme des diols[18], des acides carboxyliques[19] ou encore des fonctions amines (schéma 17)[20]. Il est également possible d'additionner un hétéroatome sur une fonction alcène[21].

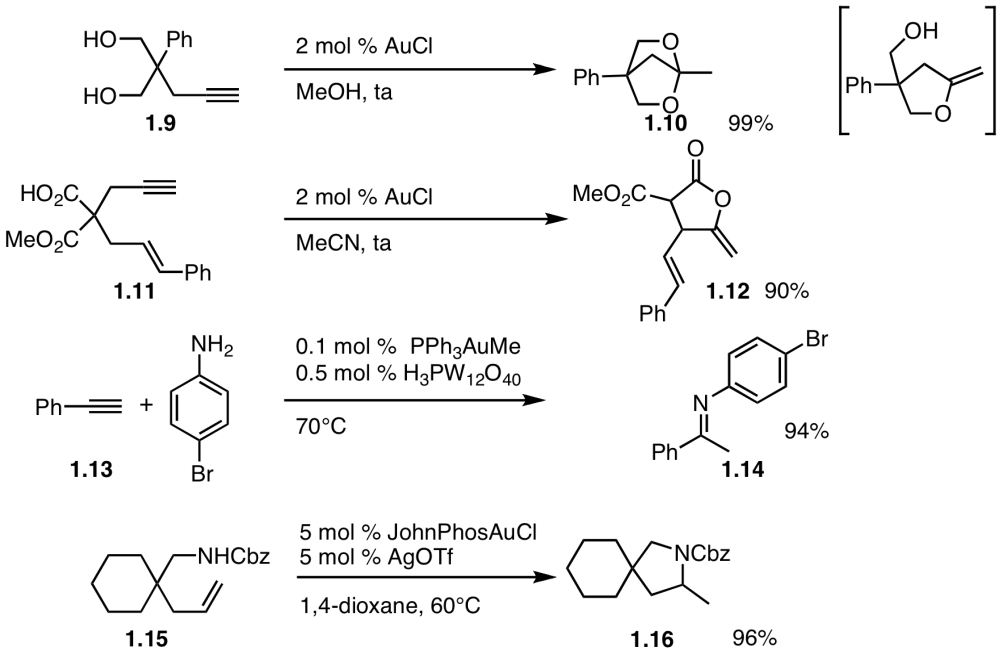


Schéma 17 : Additions d'hétéroatomes sur un alcyne activé par un complexe d'or

De nombreuses transformations plus complexes tirent parti d'une addition initiale d'un hétéroatome. Ces transformations permettent la formation de structures complexes à partir d'une molécule linéaire.

Ainsi, l'alcool **1.17** fournit le composé **1.18** en présence d'un catalyseur d'or(III)[22]. L'addition de la fonction alcool sur l'alcyne fournit le tétrahydropyrane **1.19** (schéma 18). Ce

---

[18] Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9970.
[19] Genin, E.; Toullec, P.Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3112.
[20] Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3349.
[21] Han, X.; Widenhoefer, R.A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1747.

dernier peut s'isomériser en milieu acide en oxonium **1.20**. L'addition de méthanol sur ce dernier produit ensuite le polycycle **1.18**.

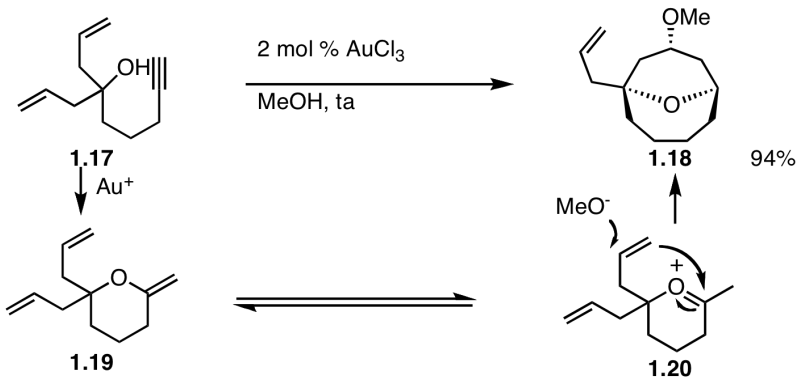


Schéma 18 : Formation d'un bicycle oxygéné

L'addition nucléophile d'un atome d'oxygène d'une fonction éther est également possible. Ainsi, l'indène **1.22** peut être formé par catalyse à l'or(I) à partir de l'éther **1.21** (schéma 19). L'activation électrophile de l'alcyne par le complexe d'or conduit à l'addition nucléophile de l'atome d'oxygène de la fonction éther et fournit l'oxonium **1.23**. Ce dernier se réarrange pour former le carbocation allylique **1.24**. L'addition du vinyl or sur ce carbocation produit l'indène **1.22**.

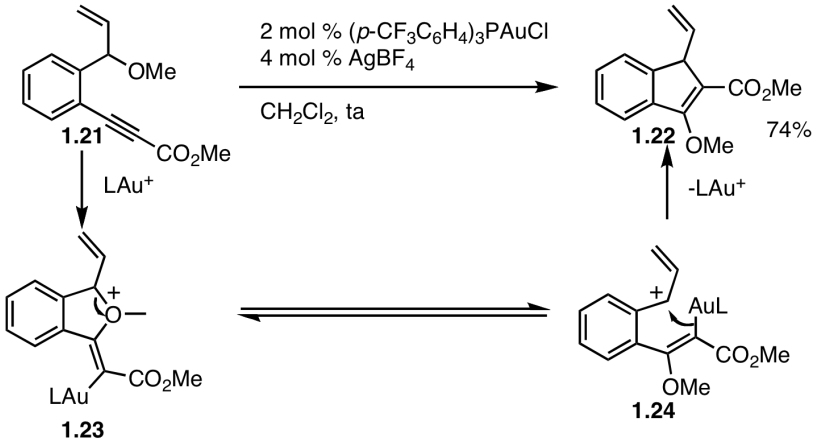


Schéma 19 : Addition de l'atome d'oxygène d'une fonction éther.

Une fonction aldéhyde peut également servir de nucléophile (schéma 20). L'aldéhyde **1.25** permet ainsi la formation du naphtalène **1.26** en présence d'$AuCl_3$ et de phénylacétylène[23]. L'addition de l'aldéhyde sur l'alcyne activé par l'or fournit l'oxonium **1.27**. Une réaction de Diels-Alder entre cet oxonium et le phénylacétylène produit l'intermédiaire **1.28**, qui mène au naphtalène **1.27** après la régénération du catalyseur.

---

[22] Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernández, F.; Fañanas, F.J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2091.
[23] Dube, P.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12062.

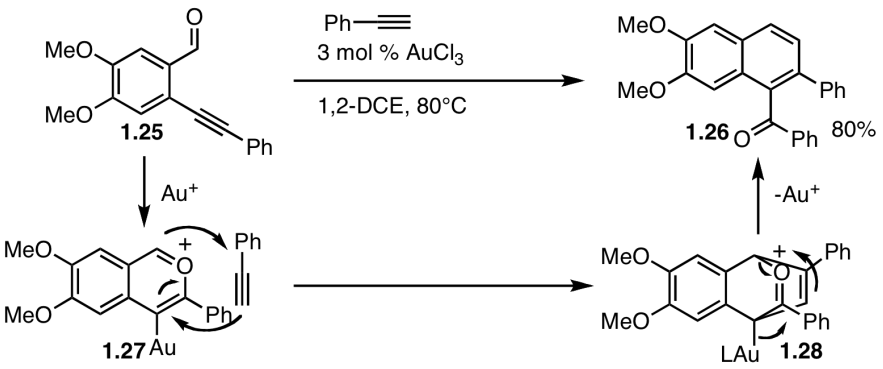


Schéma 20 : Addition d'une fonction carbonyle

L'addition d'une fonction carbonyle sur une fonction alcyne ou allène permet la formation de furanes fonctionnalisés (schéma 21). Ainsi, l'alcyne **1.29** fournit le furane **1.30**[24] en présence d'un sel d'or(III). L'addition de la fonction carbonyle sur l'alcyne produit l'intermédiaire **1.31**. La perte d'un proton donne le furan or **1.32**, qui après protodémétallation fournit le furane désiré. Il est également possible d'additionner une fonction carbonyle sur un allène[25].

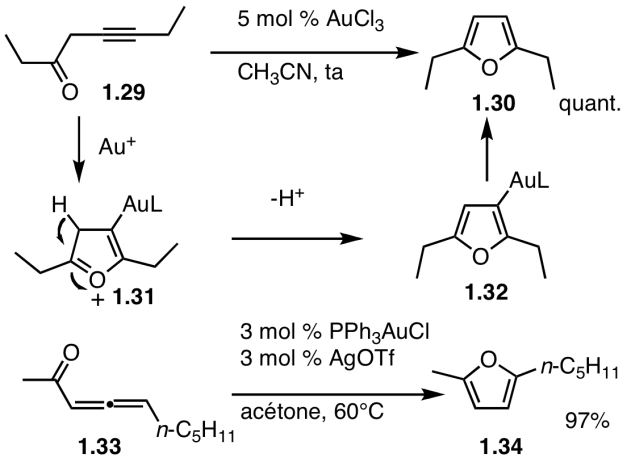


Schéma 21 : Synthèse de furanes

[24] Hashmi, A.S.K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2285.
[25] Zhou, C.-Y.; Chan, P.W.H.; Che, C.M. *Org. Lett.*, **2005**, *8*, 325.

III.4 Sigmatropie d'acétates propargyliques :

L'or est capable de catalyser des sigmatropies de dérivés d'acétates propargyliques[26]. Deux réactivités différentes en découlent : si l'addition de la liaison C=O est de type *exo* un carbène d'or est produit, alors qu'une cyclisation de type *endo* fournit un allène, issu d'une sigmatropie [3,3]. Toutes les espèces sont en équilibre, et des réactivités très différentes résultent de ces intermédiaires (schéma 22).

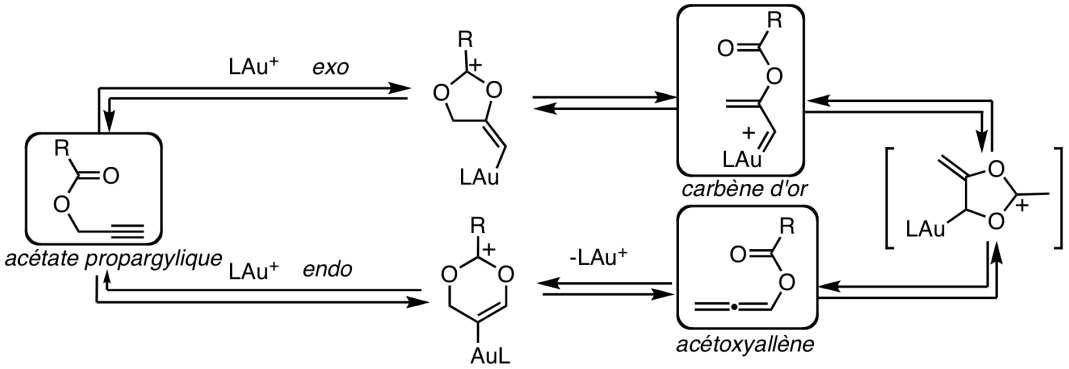


Schéma 22 : Réactivité des dérivés d'acétates propargyliques

Le benzoate propargylique **1.35**, en présence de l'alcène **1.36** et d'un catalyseur d'or(I), fournit le cyclopropane **1.37**[27] (schéma 23). La formation de ce produit provient de la cyclopropanation de l'alcène **1.36** avec le carbène d'or issu de la cyclisation de type *exo* du benzoate du composé **1.35**.

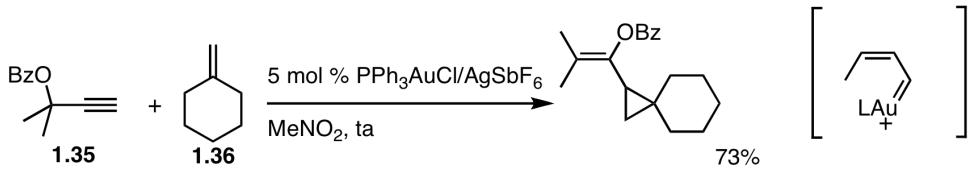


Schéma 23 : Réactivité d'un carbène issu de l'activation par l'or(I) d'un acétate propargylique.

Les réactions qui utilisent l'allène généré par une cyclisation de type *endo* sont plus fréquentes. Le composé **1.38**, permet ainsi la formation du cyclobutane **1.39** (schéma 24)[28]. La première étape de cette réaction est la sigmatropie [3,3] du dérivé d'acétate propargylique qui fournit l'allène **1.40**. L'activation de la fonction allène initie l'addition nucléophile de

[26] Pour une revue spécifique à ce domaine : Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett*, **2010**, 692. Pour une étude mécanistique de ces sigmatropies : Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S.P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 718.
[27] Johansson, M.J.; Gorin, D.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.,* **2005**, *127*, 18002.
[28] Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16804.

l'indole, qui produit le vinyl or **1.41**. L'addition du vinyl or sur l'iminium fournit le composé **1.39**.

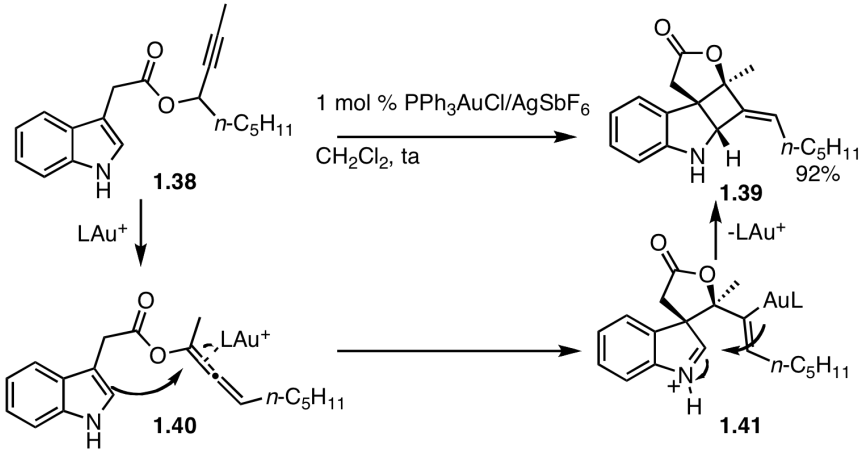


Schéma 24 : Cascade initiée par une sigmatropie d'acétate

Notre groupe s'est intéressé à ce type de transformations, notamment la cyclisation du composé **1.42**, qui fournit le bicyclo[3.1.0]hexène **1.43** (schéma 25)[29]. Après une sigmatropie [3,3] qui mène à l'allène **1.44**, la cyclisation de la fonction alcène sur l'allène activé par l'or produit le vinyl or **1.45**. La cyclisation du vinyl or sur le carbocation conduit au carbène or **1.46**. Après démétallation, ce dernier fournit le composé désiré **1.43**. Ces bicyclo[3.1.0]hexènes peuvent être transformés en cyclohexènones correspondantes de type **1.47** en présence d'une base dans le méthanol.

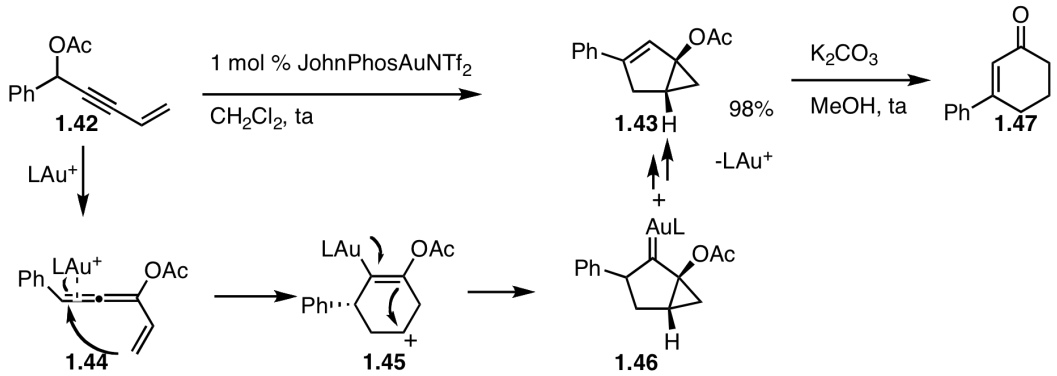


Schéma 25 : Cycloisomérisation d'énynes 1,3 qui contiennent un acétate propargylique

[29] Buzas, A.K.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 14480.

Notre groupe a également développé une méthode permettant la synthèse de dihydrofuranes[30] tels que **1.49**, par cyclisation d'une fonction alcool sur l'allène intermédiaire activé par l'or (schéma 26). Une autre méthodologie développée au sein de notre laboratoire est une réaction similaire appliquée à l'allène **1.50** : dans ce cas, le diène **1.51** est obtenu[31] par la fragmentation de l'intermédiaire qui provient de la cyclisation du groupement benzoate sur la fonction allène activée par l'or.

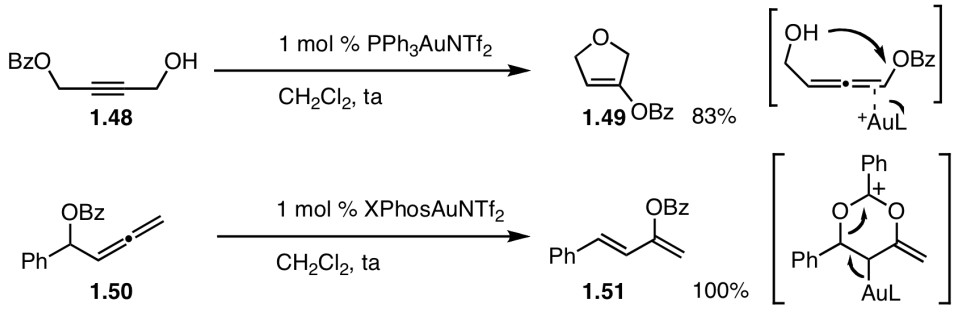


Schéma 26 : Formation de dihydropyranes et de diènes catalysé à l'or(I)

Ces transformations illustrent une partie des possibilités offertes par les sigmatropies [2,3] ou [3,3] catalysées à l'or. Des transformations supplémentaires ont été rendues possibles par l'oxydation d'intermédiaires de catalyse par du Selectfluor, qui a permis le développement de couplages croisés catalysés à l'or.

[30] Buzas, A.K.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1957.
[31] Buzas, A.K.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 985.

III.5 Oxydation des intermédiaires par le Selectfluor :

Cette réactivité tire profit des capacités du Selectfluor à faire gagner deux degrés d'oxydation aux complexes d'or. Il n'est pas encore complètement défini si le Selectfluor oxyde le catalyseur de type LAuCl, ou oxyde un alkyl ou vinyl or intermédiaire (schéma 27).

Le concept est le suivant : le Selectfluor oxyde un intermédiaire LAuR pour former l'espèce $[LAuRF]^{+},^{-}BF_4$, qui peut subir un couplage croisé avec un acide boronique, une élimination réductrice ou encore l'addition d'un nucléophile (noyau aromatique, ou hétéroatome).

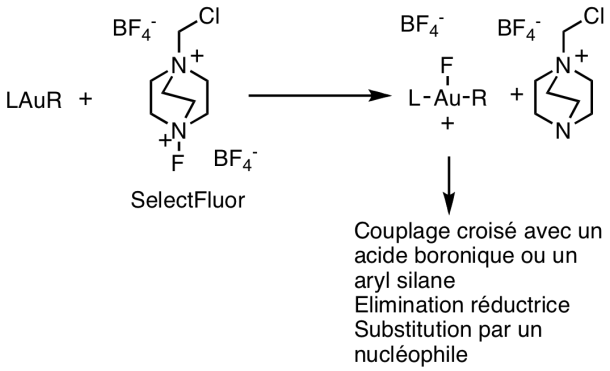


Schéma 27 : Concept des transformations catalysées à l'or qui utilisent du Selectfluor

Cette réaction a pu être appliquée lors d'aminocyclisations ou d'alkoxycyclisations d'un alcène (schéma 28). Ainsi l'amine **1.53** permet la formation de l'intermédiaire **1.55** en présence d'un catalyseur d'or(I) et de Selectfluor[32]. Cet intermédiaire peut ensuite réagir avec un acide boronique pour fournir **1.54**. Cette transformation est très utile pour fonctionnaliser les produits d'hydroamination d'alcènes. Il est également possible de remplacer l'acide boronique par un aryl silane[33].

---

[32] a) Zhang, G.; Cui, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**,, *132*, 1474. b) Brenzovitch, W.E.; Benitez, D.; Lackner, A.D.; Shunatona, H.P.; Tkatchouk, E.; Goddard, W.A.; Toste, F.D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5519. Pour des réactions initiés par l'addition intermoléculaire d'un nucléophile : c) Melhado, A.D.; Brenzovitch, W.E.; Lackner, A.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885; d) de Haro, T.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *123*, 936.

[33] Brenzovitch, W. E.; Brazeau, J. F.; Toste, F. D. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4728

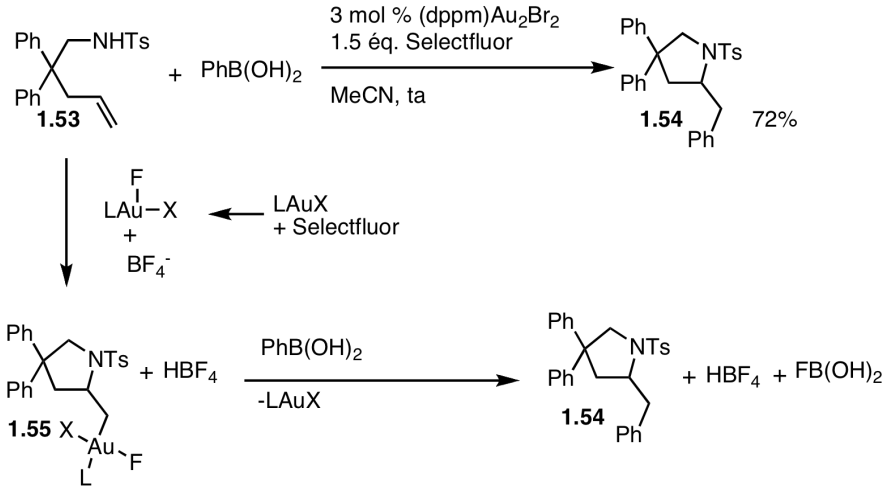


Schéma 28 : Couplage oxydant de l'intermédiaire d'une réaction d'hydroamination d'alcène.

Ce type de transformations ne se limite pas à l'oxydation d'intermédiaires de type alkyl or. En effet, les intermédiaires vinyl or issus d'une migration d'acétates peuvent également être oxydés. Trois réactivités différentes de ces espèces oxydées ont été décrites dans la littérature.

Lorsque l'acétate **1.56** est mis en présence du catalyseur d'or(I), de Selectfluor et d'un acide boronique, il fournit l'énone **1.57**[34] (schéma 29). L'intermédiaire de la sigmatropie [3,3] **1.58** est hydrolysé pour conduire au vinyl or **1.59**. L'oxydation de cet intermédiaire produit le composé **1.60** qui après transmétallation avec l'acide boronique mène à l'énone **1.57**.

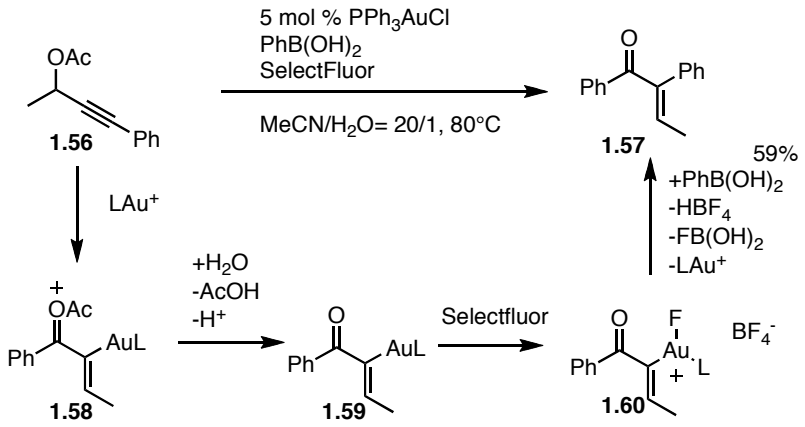


Schéma 29 : Couplage oxydant avec l'intermédiaire d'une sigmatropie d'acétate.

[34] Zhang, G.; Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3112.

Lorsque cette réaction est menée en l'absence d'un acide boronique, l'issue est différente. Dans ces conditions, le composé **1.61** fournit l'énone **1.62**[35] (schéma 30). Le début du mécanisme est similaire au précédent. L'intermédiaire **1.63** est oxydé et fournit l'espèce **1.64**, où une fonction carbonyle complexe l'or. L'addition d'une molécule d'eau conduit au composé **1.65**, qui après élimination réductrice mène au produit **1.62**.

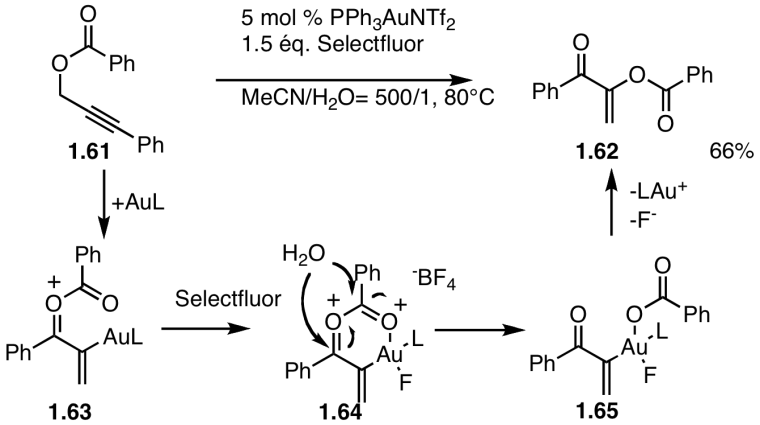


Schéma 30 : Transfert d'acétate catalysé à l'or en présence de Selectfluor

Enfin, lorsque la réaction est réalisée en milieu basique, l'hydrolyse de l'intermédiaire de type **1.58** ou **1.63** est plus rapide et on obtient la formation d'une énone fluorée par élimination réductrice de l'intermédiaire[36] (schéma 31).

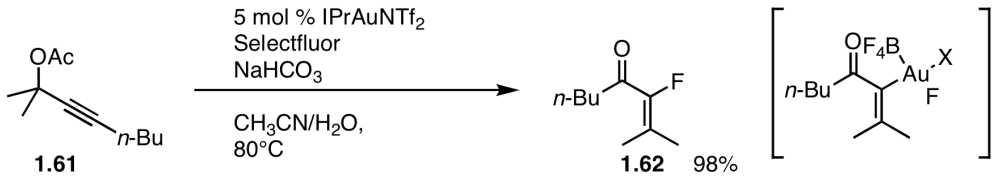


Schéma 31 : Transfert d'acétate en milieu basique et en présence de Selectfluor.

Il est ainsi facile de diriger la réactivité des sigmatropies [3,3] d'acétates propargyliques en présence de Selectfluor. Cette réactivité particulière est encore récente, et de nombreux travaux restent à faire dans ce domaine.

[35] Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 5062.
[36] de Haro, T.; Nevado, C. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 248.

III.6 Utilisation d'hétéroatomes substitués par un groupe partant :

Un autre type de réaction utilise l'addition d'un nucléophile adjacent à un groupe partant de type GP-O$^-$ ou GP-N$^-$. Ces groupements permettent la génération d'un α-oxo carbène d'or ou d'un α-imino carbène d'or (schéma 32)[37]. Ceux-ci peuvent ensuite être engagés dans des réactions variées qui seront détaillées dans la suite.

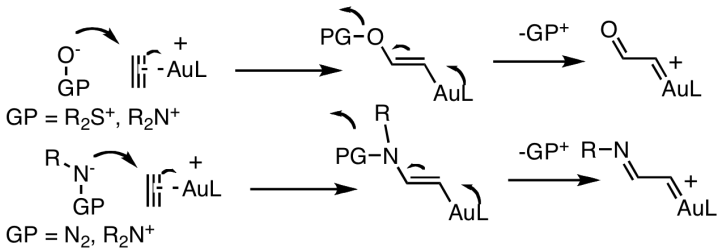


Schéma 32 : Addition d'un hétéroatome qui porte un groupe partant sur un alcyne activé par l'or.

Une fonction azoture remplit les conditions d'un atome d'azote qui porte un groupe partant. Une réaction d'*aza* Schmidt catalysée à l'or(I) a ainsi été développée (schéma 33)[38]. Elle permet la formation du pyrole **1.69** à partir de l'azoture **1.68**. L'addition de l'azoture sur l'alcyne activé par l'or forme le vinyl or **1.70**. Le départ de l'azote, grâce à la participation de l'or, fournit le carbène d'or **1.71**. Un transfert d'hydrure 1,2 fournit le carbocation **1.72**, qui perd un proton pour donner l'alkyl or **1.73**. La protodémétallation et l'isomérisation de ce dernier produit le pyrrole **1.69**.

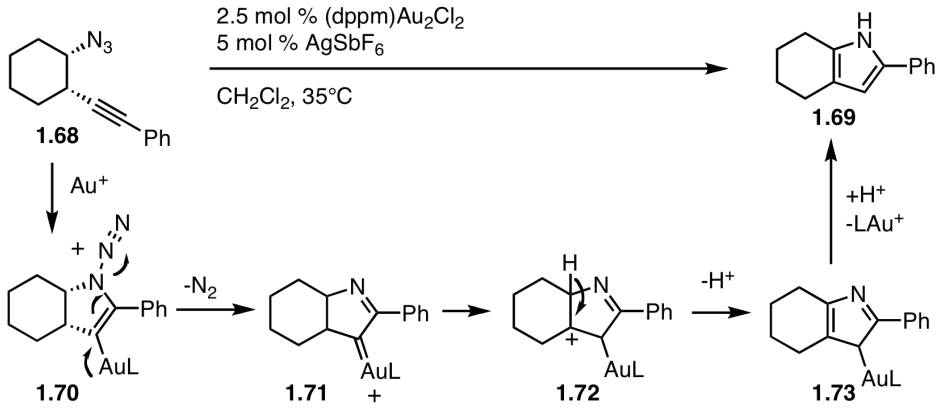


Schéma 33 : Réaction de type Schmidt catalysée à l'or(I).

[37] Revue sur ces transformations : Li, X.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7226.
[38] Gorin, D.J.; Davis, N.R.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11260.

La transformation précédente nécessite un carbone substitué par un atome d'hydrogène en position α du carbène d'or. Le comportement de l'espèce **1.71** serait sans doute différent en son absence. Notre équipe a étudié le piégeage de ce type d'intermédiaires par des nucléophiles variés. Le cas le plus intéressant est l'utilisation de l'alcool allylique (schéma 34). Dans ce cas, l'addition de l'alcool allylique sur le carbène d'or **1.76** fournit l'indole **1.78**. Ce dernier subit un réarrangement de Claisen catalysé à l'or pour former l'indolinone **1.75** dans un excellent rendement[39].

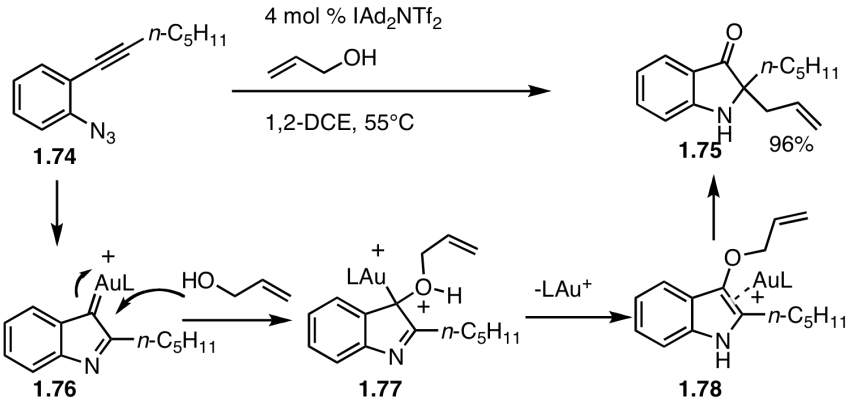


Schéma 34 : Formation d'indolinones catalysée à l'or.

Les fonctions sulfoxydes et *N*-oxydes contiennent un atome d'oxygène nucléophile substitué par un groupe partant, et donc sont idéaux pour ce type de réactions. Ainsi le sulfoxyde **1.79** fournit le thioéther **1.80** en présence d'or(I) (schéma 35). L'α-oxo carbène d'or qui provient de l'addition de l'atome d'oxygène du sulfoxyde sur l'alcyne activé par l'or(I), s'insère dans la liaison C-H du noyau aromatique pour fournir le produit **1.80**[40].

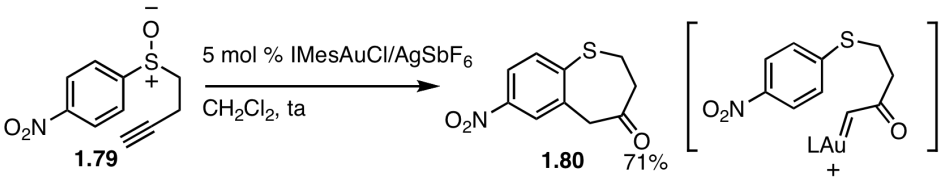


Schéma 35 : Préparation d'un α oxo carbène d'or à partir d'un sulfoxyde.

[39] a) Wetzel, A.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7354; b) Lu, B; Luo, Y.; Liu, L.; Ye, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Et.*, **2011**, *50*, 8358.
[40] a) Shapiro, N.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4160; b) Li, G.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5156.

Le nucléophile qui fournit l'α-oxo-carbène peut également être extérieur au système. Ainsi, en présence d'un complexe d'or(I), l'addition d'un dérivé d'oxyde de pyridine sur la fonction alcyne du composé **1.81** génère un α-oxo carbène (schéma 36). Ce dernier s'insère dans la liaison O-H pour former le composé **1.82**[41]. Cette réaction permet également la formation de cycle à 5 chaînons[42] ou encore d'azétidinone[43] par un processus similaire.

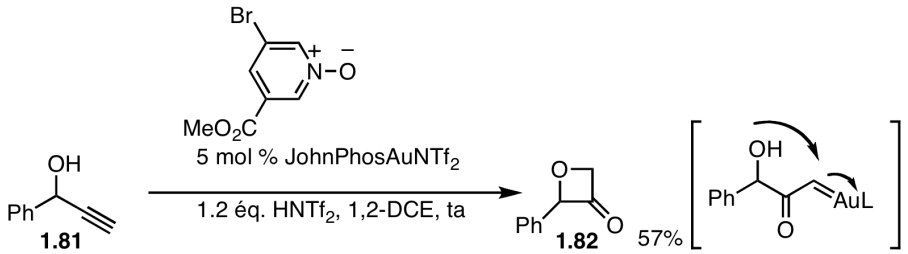


Schéma 36 : Préparation d'un α oxo carbène d'or à partir d'une pyridine oxyde.

D'autres transformations complexes peuvent avoir lieu. Ainsi l'action du catalyseur d'or sur le substrat **1.83** produit le composé **1.84**[44] (schéma 37). Dans un premier temps, l'α-oxo carbène d'or **1.86** est formé. Ensuite, ce dernier subit un transfert d'hydrure qui fournit l'intermédiaire **1.87**. Un équilibre céto-énolique produit l'intermédiaire **1.88** qui fournit le produit **1.84** après l'addition de l'atome d'oxygène de l'énolate d'or sur le nitrilium.

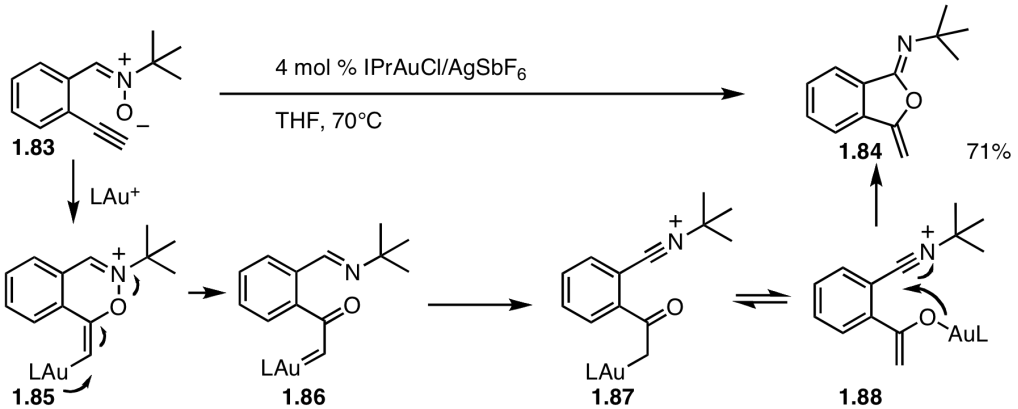


Schéma 37 : Synthèse de bicycles aromatiques

[41] Ye, L.; He, W; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 8550.
[42] Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3258.
[43] Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011,** *50*, 3236.
[44] Yeom, H.S.; Lee, Y.; Lee, J.E.; Shin, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4744.

III.7 Synthèse de phénol d'Hashmi :

Une des réactions les plus emblématiques de la catalyse à l'or est la synthèse de phénol de Hashmi[45]. En partant de dérivés de 1-furyl-pent-4-ynyl comme **1.89**, son groupe a montré que l'on pouvait préparer des dérivés de phénol **1.90**. Cette réaction est complexe et implique la rupture de quatre liaisons C-C et la formation de quatre nouvelles liaisons C-C (schéma 38).

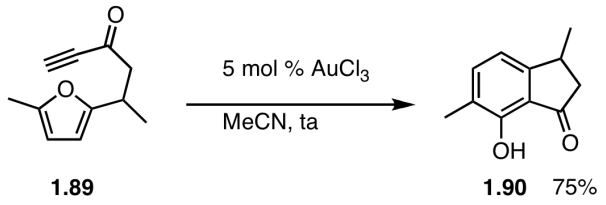


Schéma 38 : Synthèse de phénol de Hashmi

L'élucidation du mécanisme de cette réaction a été réalisée grâce à de nombreuses études. De plus, deux intermédiaires de cette transformation ont pu être isolés : l'oxépine[46] **1.95** et l'arène oxyde **1.96**[47]**.** Le mécanisme proposé est le suivant (schéma 39): l'addition du noyau furanique porté par le substrat **1.91** sur la fonction alcyne fournit intermédiairement le cyclopropyl carbène d'or **1.92**, qui se fragmente pour donner **1.93**. L'aldéhyde cyclise sur le carbène d'or **1.93**, formant ainsi l'intermédiaire **1.94**. L'élimination de l'or fournit l'oxépine **1.95**, qui s'isomérise ensuite en époxide **1.96**, pour s'aromatiser et former finalement le phénol **1.97**.

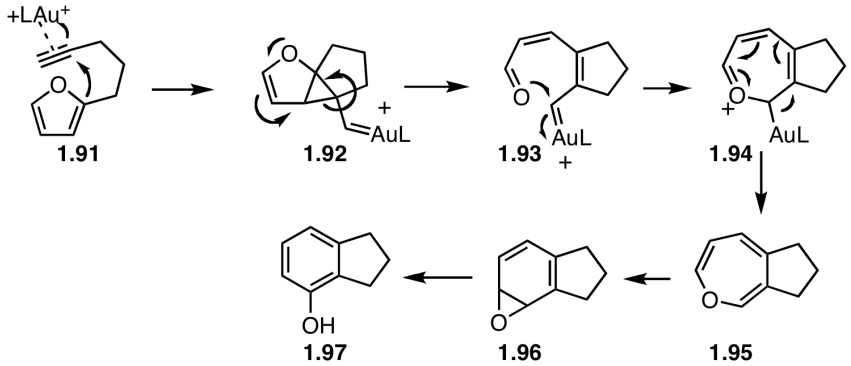


Schéma 39 : Mécanisme de la synthèse de phénol de Hashmi

---

[45] quelques exemples : a) Hashmi, A.S.K.; Frost, T.M.; Bats, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553; b) Hashmi, A.S.K.; Frost, T.M.; Bats, J.W. *Org. Lett.,* **2001**, *3*, 3769; c) Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J.P.; Rudolph, M.; Kurpejovic, E. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2004**, *43*, 6545; d) Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M.; Weyrauch, J.P.; Wölfle, M.; Frey, W.; Bats, J.W. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2005**, *44*, 2798; e) Hashmi, A.S.K.; Haufe, P.; Schmid, C.; Rivas Nass, A.; Frey, W. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5376.

[46] a) Hashmi, A.S.K.; Kurpejovic, E.; Wölfle, M.; Frey, W.; Bats, J.W. *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 1743; b) Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M.; Bats, J.W.; Frey, W.; Rominger, F.; Oeser, T. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14,* 6672.

[47] Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M.; Weyrauch, J.P.; Wölfle, M.; Frey, W.; Bats, J.W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2798.

Les paragraphes qui suivent traiteront des transformations d'énynes catalysées à l'or. Toutes les transformations présentées ont comme point commun la même première étape élémentaire: l'addition d'un alcène sur une fonction alcyne activée par un catalyseur d'or. Une sélection de ce cycloiomérisations, ainsi que des réactions de cyclisation d'énynes terminée par l'addition d'un nucléophile interne ou externe seront ainsi présentées.

IV. Cycloisomérisation d'énynes 1,n catalysées à l'or et autres transformations qui impliquent l'addition d'un alcène sur un alcyne activé par l'or :

IV.1. Les cycloisomérisations d'énynes 1,n catalysées à l'or :

Les réactions de cycloisomérisation métallocatalysées sont d'une importance capitale en chimie organique. Ces réactions permettent la synthèse de structures polycycliques complexes à partir de composés linéaires simples[48].

L'or est un acide de Lewis carbophile qui active préférentiellement un alcyne par rapport à un alcène[49]. Pour cette raison, c'est un des métaux de choix pour les réactions de cycloisomérisations.

Le mécanisme général des cycloisomérisations d'énynes 1,n catalysées à l'or(I) le suivant (schéma 40): l'activation électrophile de la fonction alcyne initie l'addition nucléophile du groupement alcène. Cette addition permet la formation du vinyl or **1.98**. Cet intermédiaire peut être décrit sous trois autres formes différentes : un cyclopropyl carbène d'or **1.99**, un carbocation cyclopropylméthyle **1.100** ou bien un carbocation cyclobutyl **1.101**. L'existence de ces trois espèces permet d'expliquer les réactivités des catalyseurs d'or lors des réactions de cycloisomérisation d'énynes 1,n.

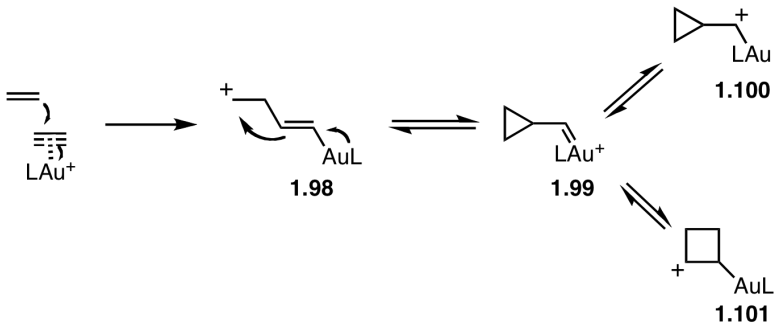


Schéma 40: Réactivité d'un ényne en présence d'or(I)

[48] Pour une revue générale sur les cycloisomérisations d'énynes métallocatalysées : Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2008**, *47*, 4268

[49] Revues récentes : Jiménez-Nùnez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; (b) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351;(c) Lee, S. I.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2009**, 371; (e) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208.

Les intermédiaires présentés précédemment peuvent conduire à différents produits selon le mode d'attaque de la fonction alcène sur le groupement alcyne activé par l'or (schéma 41):

- l'addition *endo* permet de générer une espèce de type **1.99** intracyclique, qui peut évoluer pour conduire à des diènes intracycliques, ou des bicyclo[3.1.0]alcènes. L'addition d'un nucléophile au milieu réactionnel permet l'addition de ce dernier sur la position où la charge cationique est la plus localisée.

- l'addition *exo* forme un carbène d'or exocyclique. Cet intermédiaire évoluera pour fournir différents diènes, dont un qui est similaire au produit de métathèse d'ényne, ou bien des cyclobutènes, produit d'une cycloaddition [2+2] formelle. Lorsqu'un nucléophile est présent dans le milieu réactionnel, celui-ci peut s'additionner sur l'intermédiaire **1.99**. La position de l'addition du nucléophile dépend de la localisation de la charge cationique.

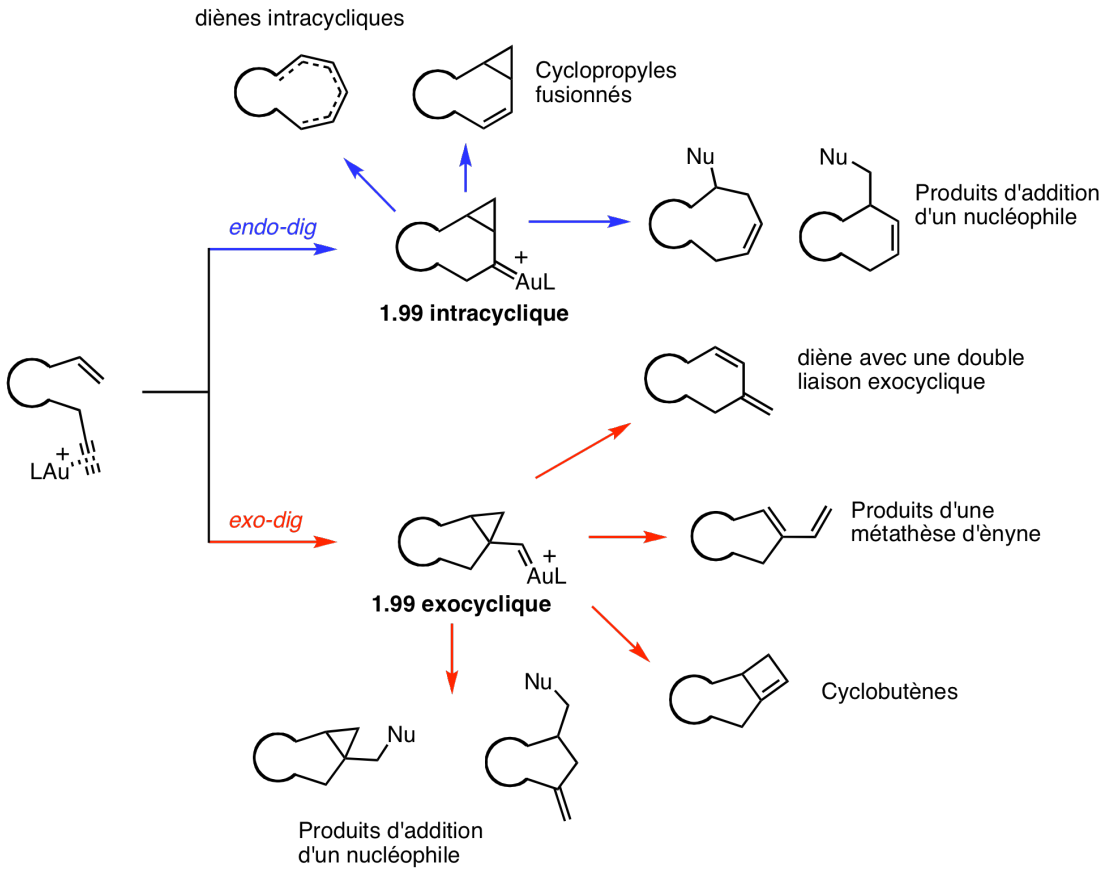


Schéma 41 : Réactivité des énynes en présence d'or

Des exemples de chacune de ces transformations vont maintenant être présentés. Les cycloisomérisations initiées par une cyclisation de type *endo-dig* feront l'objet d'une première partie. Ensuite il sera question des cyclisations de type *exo-dig*.

IV.2 Cyclisation de type *endo*-dig :

Ce chapitre présentera les différentes réactivités exposées dans le schéma 2, dans le cas d'un intermédiaire carbène d'or intracyclique. Les réactivités en l'absence d'un nucléophile seront d'abord présentées. Dans ces cas, les produits sont alors des biccyclo[3.1.0]alkyles (pour les énynes 1,5) ou des diènes intracycliques. Ensuite, les différents produits obtenus lorsque la réaction de cycloisomérisation est réalisée en présence d'un nucléophile seront présentés. Finalement, d'autres réactivités accessibles à partir de l'intermédiaire cyclopropyl carbène d'or **1.99** seront exposées, ainsi que des cycloisomérisations d'énynes contenant un cyclopropane.

IV.2.a Formation de bicyclo[3.1.0]alkyles:

Les bicyclo[3.1.0]alkyles sont les produits obtenus lors des cycloisomérisations d'énynes 1,5 catalysées à l'or[50] (schéma 42). Dans ce cas, seule la cyclisation de type 5-*endo* du groupement alcène sur l'alcyne activé par l'or est possible. Cette transformation permet la formation du bicyclo[3.1.0]hexène **1.103a** à partir de l'ényne **1.102a** dans des conditions très douces (1 mol% de PPh_3AuSbF_6 à température ambiante). Cette transformation est également possible sur le 1,5-ényn-3-ol **1.102b** qui fournit un mélange des bicyclo[3.1.0]hexanones **1.103b** et **1.103'b**[4].

Le mécanisme de cette transformation est le suivant : la cyclisation de la fonction alcène du composé **1.102a** sur l'alcyne activé par l'or(I) permet la formation diastéréocontrôlée du cyclopropyl carbène d'or **1.104a**. Ce dernier subit un transfert d'hydrure 1,2 qui fournit le carbocation **1.105a**, et la régénération du catalyseur mène au produit **1.103a**.

---

[50] a) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8654; b) Gagosz, F. *Org. Lett.,* **2005**, *7*, 4129; c) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.,* **2005**, *7*, 4133.

Le mélange de diastéréoisomères obtenu par la cycloisomérisation du composé **1.102b** peut s'expliquer par l'intermédiaire de type vinyl or **1.105b**. La gène entre les substituants en position équatoriale de ce composé favorise la formation de l'intermédiaire **1.105b'**. Cet équilibre entre **1.105b** et **1.105b'** contribue à fournir le mélange des isomères **1.103b** et **1.103b'**.

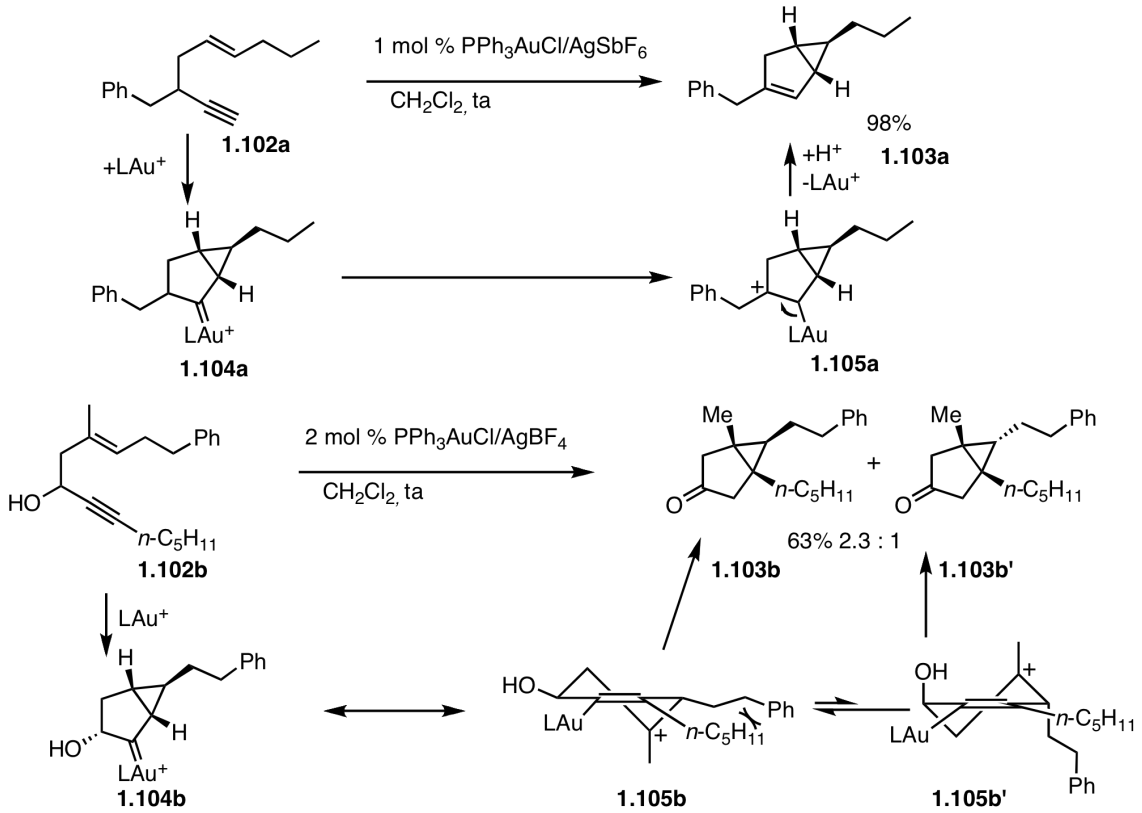


Schéma 42 : Formation de bicyclo[3.1.0]hexanes

Ce type de produits peut également être obtenu avec des complexes de platine(II). Les conditions sont alors plus dures : au lieu d'effectuer ces réactions à température ambiante dans le cas des complexes d'or(I), il faut effecuer la réaction au reflux du toluène[51]. Les complexes de platine permettent également la formation de bicyclo[4.1.0]heptènes à partir d'énynes 1,6[52].

[51] a) Harrak, Y.; Blaszykowski, C.; Bernard, M.; Cariou, K.; Marinetti, E.; Mouriès, V.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8656. b) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem.-Eur. J.*, **2008**, *14*, 1482.
[52] Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; Buñuel,E.; Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2004**, *43*, 2402.

IV.2.b Formation de diènes :

Lors des cyclisations d'énynes de type *endo,* il est fréquent d'observer la formation de différents diènes. La plupart du temps, ce ne sont que des produits secondaires de la formation des bicyclo[3.1.0]alkyles (schéma 43).

Ainsi, la cycloisomérisation de l'ényne 1,5 **1.106a** conduit à un mélange du bicyclo[3.1.0]hexène **1.107a** et des diènes **1.108a** et **1.109a**[50c]. De même l'ényne 1,6 **1.106b** mène au bicyclo[3.1.0]heptène **1.108b** et au diène **1.109b**[53]. Un seul exemple d'isomérisation d'ényne 1,9 existe, et permet la formation du diène **1.108c** à partir du composé **1.106c**[54]. Dans ce dernier cas, la cyclisation est complètement sélective en faveur de la formation du diène. Seul ce substrat permet cette transformation

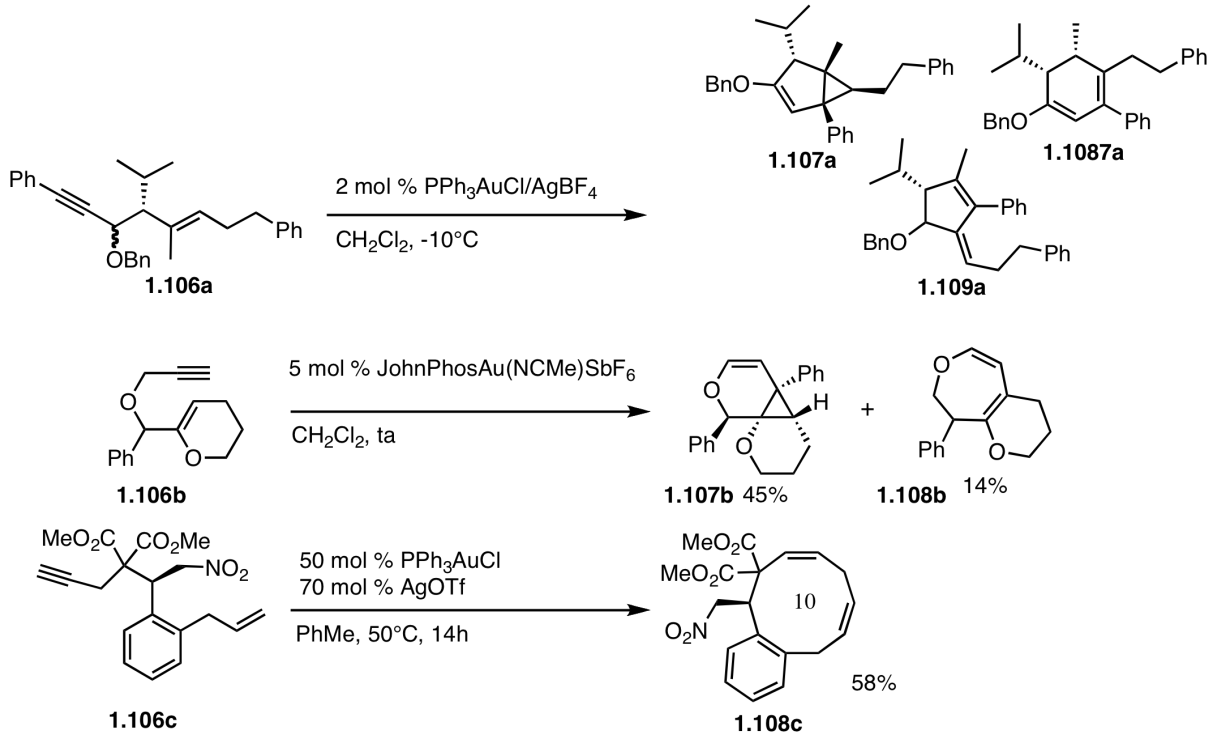


Schéma 43 : Formation de diènes lors de cyclisations de type *endo*

[53] Ferrer, C.; Raducan, M.; Nevado, C.; Claverie, C.K.; Echavarren, A.M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6306.
[54] Comer, E.; Rohan, E.; Deng, L.; Porco, J.A. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2123

Deux mécanismes permettent d'expliquer la formation des diènes **1.108a** et **1.109a** à partir de l'ényne **1.106a** (schéma 44). Ces mécanismes divergent à partir du cyclopropyl carbène d'or **1.110** qui provient de la cyclisation de l'oléfine initiée par l'activation électrophile de l'alcyne du composé **1.106a** :

- La formation de **1.109a** provient de l'agrandissement du cyclopropane de l'intermédiaire **1.110** qui produit le cyclobutyl or **1.111**. La contraction de ce nouveau cycle permet l'obtention du cyclopropyl or **1.112**. L'ouverture du cyclopropane et l'élimination de l'or mènent au diène **1.109a**.

- Le diène **1.108a** provient de la fragmentation du cyclopropyl carbène d'or **1.110**, qui fournit le vinyl or **1.113**. L'élimination d'un proton produit le vinyl or **1.114**, qui conduit au diène **1.108a** après protodémétallation.

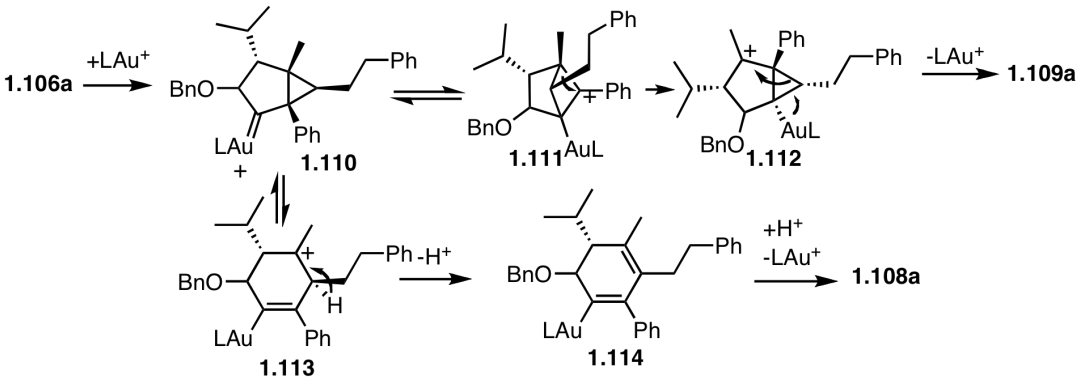


Schéma 44 : Mécanismes possibles pour la formation des diènes par cyclisation de type *endo*-dig

IV.2.c Cycloisomérisation de type 5-endo suivie de l'addition d'un nucléophile :

L'addition d'un nucléophile dans le milieu permet d'ajouter une complexité supplémentaire aux produits de cycloisomérisation. Le nucléophile s'additionnera sélectivement sur le centre de l'intermédiaire **1.116** où la charge positive sera la plus localisée (schéma 45). L'encombrement de l'atome de carbone qui porte le carbène d'or, ne permet pas l'addition d'un nucléophile sur ce centre.

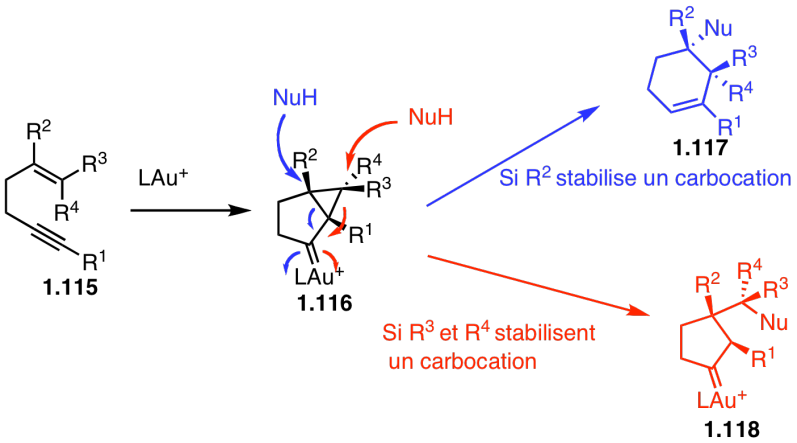


Schéma 45 : Cycloisomérisation suivie de l'addition d'un nucléophile

L'addition d'un nucléophile permet donc l'obtention de deux grands types de produits (schéma 46) :

- Lorsque le groupe R^2 stabilise un carbocation, il est possible d'additionner un nucléophile sur cette position. C'est le cas pour les énynes **1.115a** et **1.115b**, qui possèdent une fonction nucléophile. Celle-ci cyclise sur la position portant le groupement R^2, et fournit les composés **1.117a** et **1.117b**[55].

- Quand R^3 et R^4 stabilisent un carbocation, l'addition sélective d'un nucléophile sur le centre qui porte ces substituants est possible. Différents nucléophiles peuvent être envisagés : une molécule d'eau[56] (**1.118c**), une oléfine[57] (**1.118d**), ou un noyau

[55] Zhang, L.; Kozmin, S.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6962.
[56] a) Buzas, A.K.; Istrate, F.M.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1141. b) Pour un exemple récent en intramoléculaire : Toullec, P.Y.; Blarre, T.; Michelet, V. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2888.
[57] Böhringer, S.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 317

aromatique (**1.118e**) [58]. Dans le cas de l'addition intramoléculaire d'une oléfine, un carbocation est formé et il est nécessaire de le piéger par un nucléophile externe.

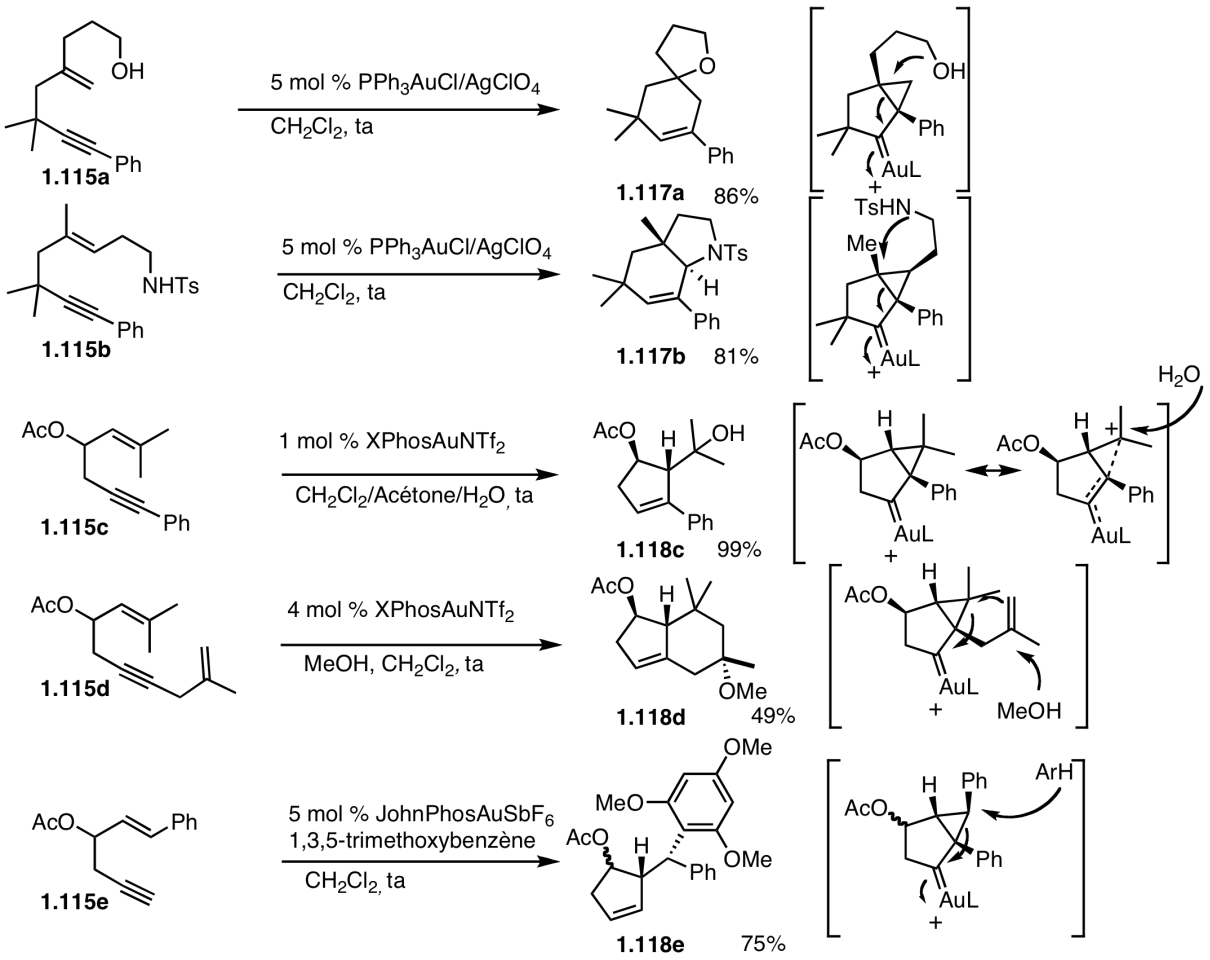


Schéma 46 : Cycloisomérisation suivie de l'addition d'un nucléophile

La réactivité de l'intermédiaire **1.116** de type carbène d'or peut également être exploitée d'autres manières. Par exemple, des réactions d'agrandissement ou de fusion de cycles sont possibles.

[58] Amijs, C.H.M., López-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A.M. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7721

IV.2.d Autres réactivités du cyclopropyl carbène d'or :

L'intermédiaire de type **1.116** peut avoir des réactivités assez différentes de celles précédemment décrites. S'il est adjacent à un cycle carboné à quatre ou cinq chaînons comme dans l'ényne **1.120**, il permet l'agrandissement de ce cycle pour former le produit **1.121**[59] (schéma 47). Ce résultat provient de l'électrophilie de l'atome de carbone portant le carbène d'or.

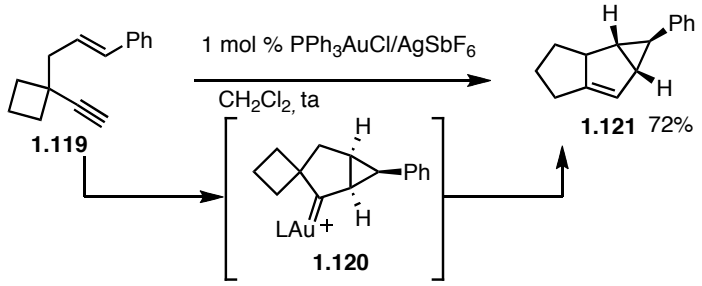


Schéma 47 : Agrandissement de cycles

Plus récemment, il a été montré que le carbène d'or **1.123** pouvait s'insérer dans la liaison C-H aliphatique d'un cycle carboné à 7 ou 8 chaînons adjacent, pour former **1.124**[60] (schéma 48). Cette transformation prouve que l'intermédiaire carbène d'or créé par une cyclisation d'ényne de type *endo* a vraiment un caractère de carbène et qu'il peut s'insérer dans une liaison Csp^3-H non activée.

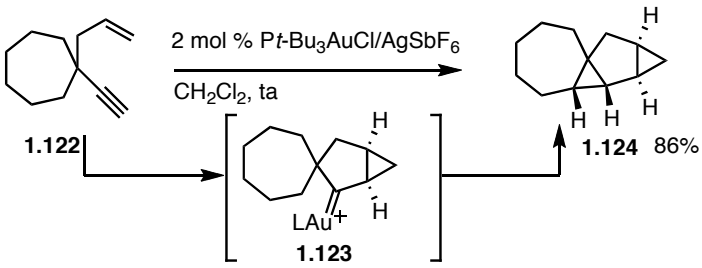


Schéma 48 : Insertion dans une liaison C-H

Ces deux transformations exploitent la réactivité du cyclopropyl carbène d'or intracyclique. Dans le premier cas, l'électrophilie du centre carboné est exploitée, tandis que le second exemple exploite le caractère carbénique de l'intermédiaire.

---

[59] Luzung, M.P.; Markham, J.P.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.,* **2004**, *126*, 10858.
[60] Horino, Y.; Yamamoto, T.; Ueda, K.; Kuroda, S.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2809.

IV.2.e Cycloisomération des vinyl-alkynyl-cyclopropanes catalysées à l'or(I) :

La cycloisomérisation d'énynes 1,5 qui contiennent un cyclopropane permet de modifier le mécanisme de ces transformations (schéma 49). Toste et son équipe[61] ont développé une méthode qui permet un accès rapide à ce type d'énynes. Ainsi, le pivalate propargylique **1.125** et l'ényne **1.126** réagissent en présence d'or(I) pour fournir le vinyl-alkynyl-cyclopropane **1.127**.

L'activation de l'ényne **1.127** par un catalyseur d'or permet la formation de deux produits différents : le styrène **1.132** et le fluorène **1.133**. La dichotomie est parfaite et dépend du contre-ion du catalyseur d'or(I) employé.

Un mécanisme possible pour expliquer cette transformation est le suivant : l'activation électrophile par le catalyseur d'or de l'alcyne du composé **1.127** permet l'addition de la fonction alcène selon un mode 5-*endo* et forme l'intermédiaire **1.128**. L'or(I) initie la migration du pivalate du composé **1.128** et mène au vinyl or **1.129**. L'ouverture du cyclopropane de ce composé génère le diène **1.130**. Ensuite, l'élimination de l'or et du pivalate fournissent le carbocation **1.131**. Lorsque le contre-ion de ce carbocation est un triflate, un proton s'élimine pour conduire au styrène **1.132**. Par contre, un contre-ion hexafluoroantimonate produit le fluorène **1.133**, car le carbocation est alors plus électrophile.

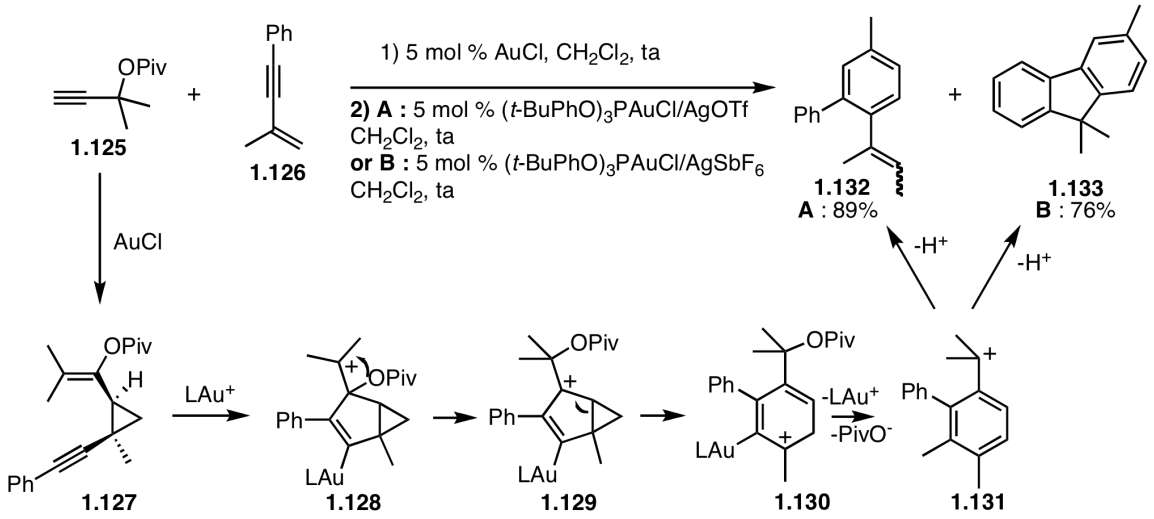


Schéma 49 : Transformation d'ényne contenant un cyclopropane

[61] Gorin, D.J., Watson, I.D.J.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.,* **2008**, *130*, 3736.

Cette série de deux transformations catalysées à l'or(I) permet de synthétiser des composés aromatiques intéressants très rapidement. Une autre transformation d'alkynyl-cyclopropanes catalysée à l'or(I) permet leur conversion en 6-alkynyl-1,3-cyclohexadiène ou en bicyclo [3.2.1.0^{2,7}]octène[62].

Après avoir vu une partie des possibilités offertes par les cycloisomérisations dont la première étape est une cyclisation selon un mode *endo-dig*, nous allons maintenant nous intéresser aux réactivités offertes par les cyclisations de type *exo-dig*.

IV.3 Cyclisation de type *exo-dig* :

Les cycloisomérisations d'énynes 1,n dont la première étape une cyclisation de type *exo-dig* de l'alcène sur l'alcyne activé par l'or, permettent d'obtenir des produits comme des diènes ou des cyclobutènes. Il est également possible de réaliser ces cyclisations en présence d'un nucléophile, ce qui permet d'accéder à des composés fonctionnalisés. Des réactions de cyclopropanation et d'oxydation du cyclopropyl carbène d'or intermédiaire sont également possibles (schéma 50).

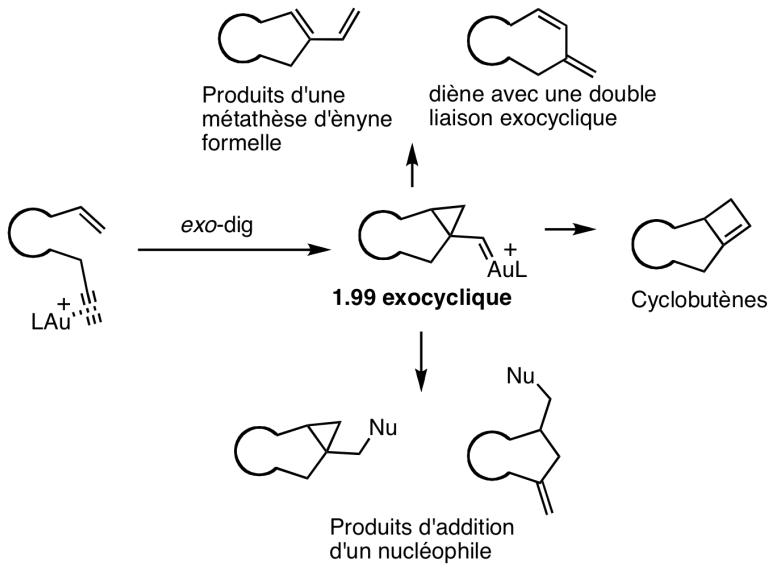


Schéma 50: Réactivité d'un carbène exocyclique

[62] Barluenga, J.; Tudela, E.;Vicente, R.; Ballesteros, A.; Tomás, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2107.

IV.3.a Formation des diènes :

Les cyclisations de types *exo*-dig ne concernent que les énynes 1,n avec n≥6. Le carbène d'or de type **1.99** généré dans ce mode de cyclisation est exocyclique et apporte des différences de réactivité notables par rapport aux carbènes d'or intracycliques décrits précédemment.

Les énynes 1,6 peuvent conduire à la formation de diènes lors de cycloisomérisations catalysées à l'or. Deux types de diènes peuvent être formés selon trois mécanismes différents.

Le premier mécanisme est nommé clivage simple, car il résultat du clivage de la fonction alcène de l'ényne (schéma 51). Il intervient lors de la cycloisomérisation des énynes **1.134a** et **1.134b**. Les diènes **1.135a**[63,50c] et **1.135b**[64] sont alors obtenus. Dans le cas de l'ényne **1.134a**, lorsque le carbocation **1.137a** est stabilisé (tertiaire dans le cas présent, il peut aussi être benzylique), le cyclopropyl carbène d'or intermédiaire **1.136a** fragmente, et donne le carbocation **1.137a**. L'élimination de l'or conduit au diène **1.135a**.

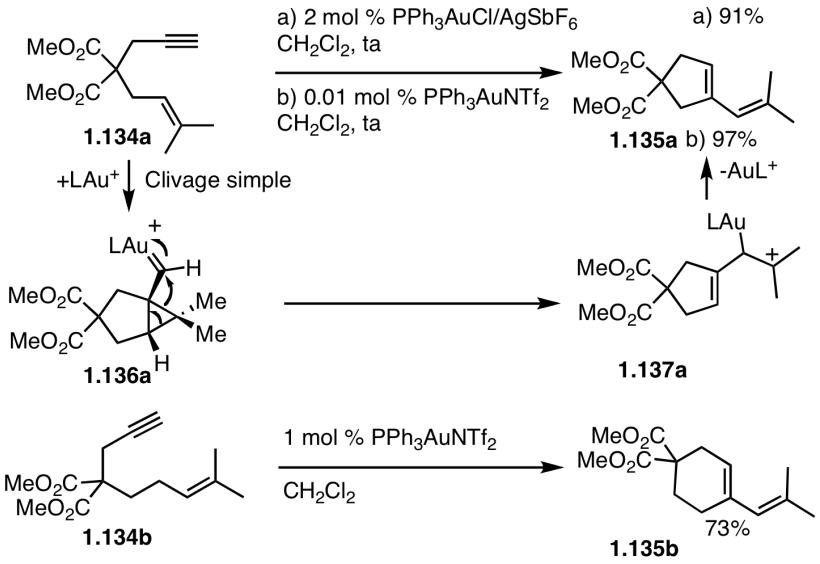


Schéma 51 : Formation du diène - Simple clivage

[63] Nieto-Oberhuber, C.; Munoz, M.P.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43,* 2402.
[64] Ochida, A.; Ito, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*,16486.

Lorsque le carbocation intermédiaire **1.137** n'est pas stabilisé par un groupement aryle ou alkyle et que la fonction alcyne est substituée par un groupement donneur, un autre mécanisme entre en jeu. Celui-ci implique le clivage de l'alcène et de l'alcyne de l'ényne initiale[118], il est donc appelé de double clivage.

L'ényne **1.134c** ne permet pas la fragmentation du cyclopropyl carbène d'or **1.138c** comme précédemment (schéma 52). En effet, le carbocation de type **1.137** qui en résulterait serait primaire. Dans ce cas, un réarrangement dyotropique s'effectue sur cet intermédiaire et produit le carbène d'or **1.139c**. Le transfert d'hydrure 1,2 suivi de l'élimination de l'or fournit le diène **1.140c**.

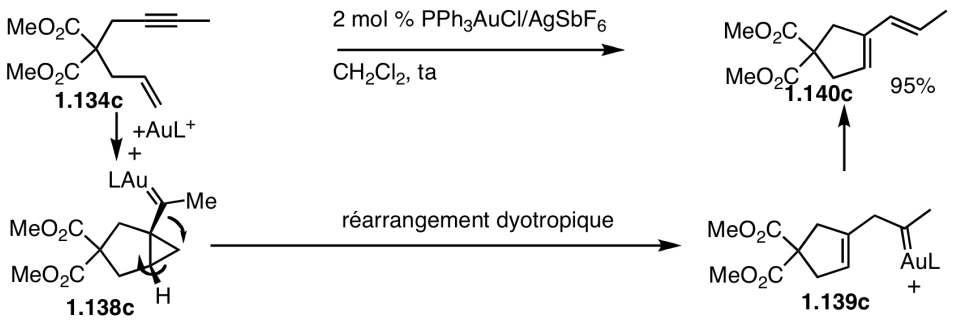


Schéma 52 : Formation des diènes - double clivage

Un dernier mécanisme permet l'obtention d'un cycle portant une double liaison exo-cyclique[65] (schéma 53). Ainsi, un mélange des diènes **1.141** et **1.135d** est obtenu à partir de l'ényne **1.134d**.

Le diène **1.135d** provient d'un mécanisme de type simple clivage. Sa formation n'est pas favorable comme dans le cas précédent. Dans ce cas, le cyclopropyl carbène d'or **1.142** fragmente suivant une autre liaison C-C et produit le carbocation **1.143**. La démétallation mène au diène **1.141**. Le ratio entre **1.141** et **1.135d** dépend fortement de la nature du contre-ion et de celle du ligand[66].

---

[65] Cabello, N.; Jiménez-Núnez, E.; Bunuel, E.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4217.
[66] Thèse de doctorat I.D. Jurberg, *Ecole Polytechnique*, **2011.**

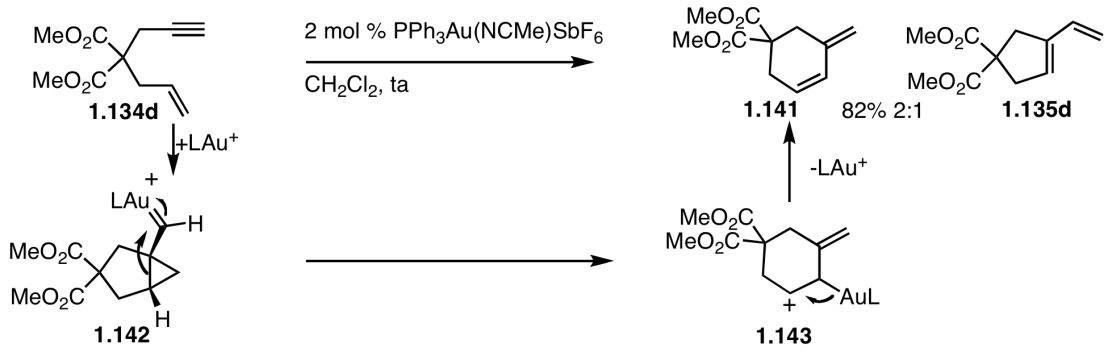


Schéma 53 : Formation du diène possédant une double liaison exocyclique

La formation d'un autre type de produit est également possible lors des cycloisomérisations initiées par une cyclisation de type *endo*-dig. Il s'agit de cyclobutènes, qui résultent de la démétallation d'un carbocation cyclobutyl intermédiaire.

IV.3.b Formation de cyclobutènes :

La formation des cyclobutènes nécessite la stabilisation de carbocations cyclobutyles intermédiaires. La formation des cyclobutènes sera détaillée plus précisément dans le chapitre 4. Plusieurs méthodes permettent la formation des cyclobutènes par catalyse à l'or :

- La stabilisation du carbocation cyclobutyl par un hétéroatome (schéma 54) : Cossy et son équipe[67] ont développé une synthèse de cyclobutènes à partir d'énynamides 1,6 (**1.144a**). Le cyclopropyl carbène d'or **1.147** se réarrange alors en carbocation cyclobutyl **1.148**. Le carbocation est stabilisé par l'atome d'azote. L'élimination du complexe d'or conduit au cyclobutène **1.145a**. L'hydrolyse de ce composé et du groupement silylé fournit la cyclobutanone **1.146**.

[67] Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2006,** *45*, 6726.

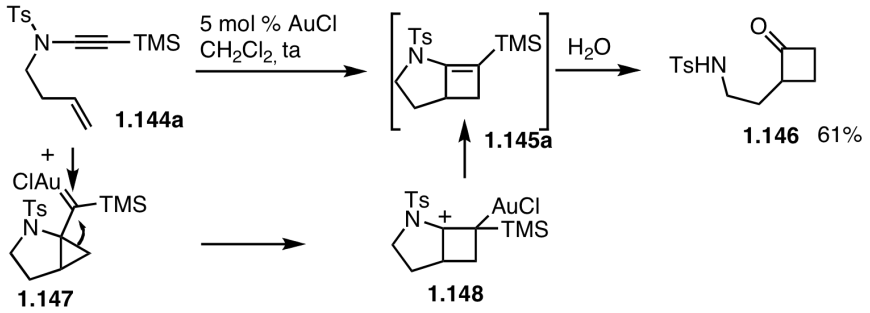
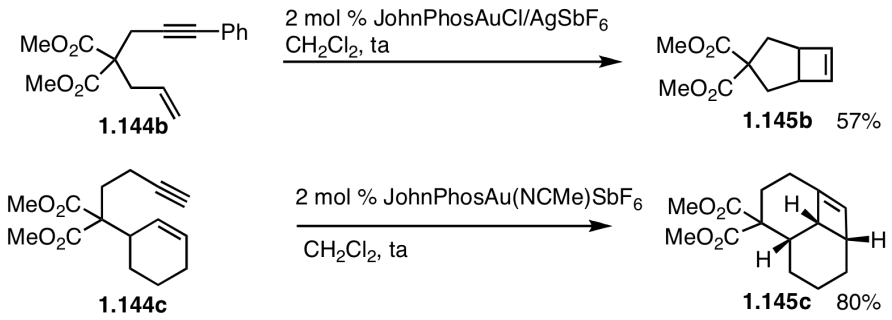


Schéma 54 : Formation du cyclobutène par stabilisation du carbocation cyclobutyl avec un atome d'azote

- La stabilisation du carbocation par un noyau aromatique (schéma 55) : l'ényne 1,6 **1.144b** va par exemple donner le cyclobutène **1.145b**, dont la double liaison est isomérisée[68].

- L'augmentation des tensions de cycles sur l'intermédiaire cyclopropyl or (schéma 55) : un composé polycyclique comme l'ényne **1.144c** impose des contraintes stériques importantes sur le cyclopropyl carbène de type **1.99** et favorise la formation du cyclobutyl or. Cet intermédiaire fournit le cyclobutène **1.145c**[69].

- La suppression des tensions liées à la présence d'un cycle sur les intermédiaires de cycloisomérisation (schéma 55) : l'ényne 1,8 **1.144d** fournit ainsi le cyclobutène **1.45d**[70], et une réaction intramoléculaire entre un alcyne appauvri et un alcène enrichi permet la formation du cyclobutène **1.145e**[71]. Cette approche fera l'objet du chapitre 4.



[68] Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.
[69] Nieto-Oberhuber, C.; López, S., Munoz, M.P.; Cárdenas, D.J.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44,* 6146.
[70] Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.,* **2009**, *351*, 379.
[71] López-Carillo, V.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.,* **2010**, *132*, 9292.

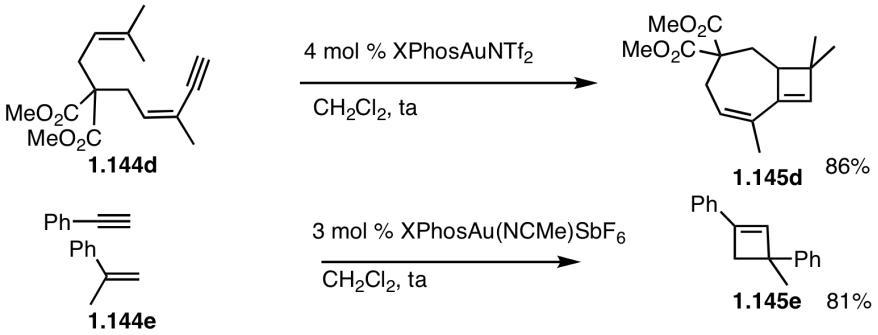


Schéma 55 : Formation de cyclobutènes catalysées à l'or(I)

IV.3.c Produits d'addition d'un nucléophile :

L'addition d'un nucléophile sur le cyclopropyl carbène d'or exocyclique **1.150** permet la formation de deux produits différents (schéma 56). La régiosélectivité de l'addition du nucléophile dépendra de l'encombrement et de la stabilisation du carbocation intermédiaire. Le produit **1.151** est obtenu quand le carbène est peu encombré (R^1 = H), et que R^2 et R^3 ne stabilisent pas un carbocation. Au contraire, lorsque R^2 et R^3 stabilisent un carbocation, le produit majoritaire est le composé **1.152**.

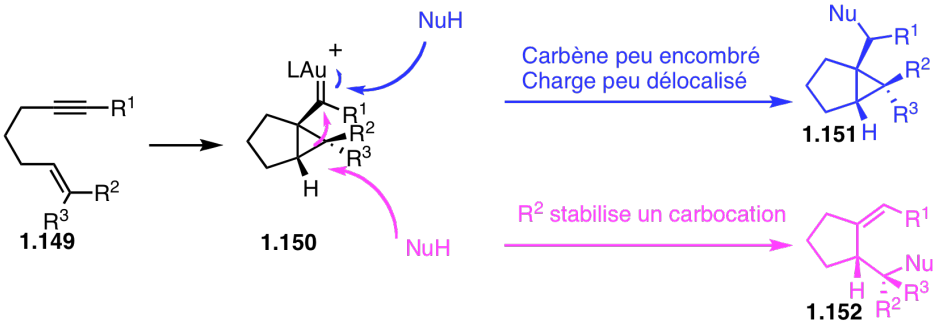


Schéma 56 : Réactivité du cyclopropyl carbène d'or lors d'une cyclisation de type *exo*

Ainsi, pour l'ényne **1.149**, dont les substituants ne stabilisent pas spécialement de carbocation, l'indole peut s'additionner sur le carbène pour former le produit **1.151a**[22,72].

Dans le cas où les substituants de l'alcène stabilisent un carbocation, des nucléophiles variés peuvent être additionnés (schéma 57):

- un noyau aromatique riche de façon intermoléculaire peut fournir le produit **1.151b**[73].

[72] Amjis, C.H.M.; Lòpez-Carillo, V.; Raducan, M.; Perez-Galan, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A.M. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7721.
[73] Toullec, P.Y.; Genin, E.; Leseurre, L.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Angewandte Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7247.

- un noyau aromatique peut fournir le composé **1.152c** par une réaction intramoléculaire.
- l'allylsilane de manière peut le composé **1.152d**[74] par une réaction intramoléculaire.
- un nucléophile azoté fournit le composé **1.152d**[75].
- un nucléophile oxygéné mène au composé **1.152e**[76].

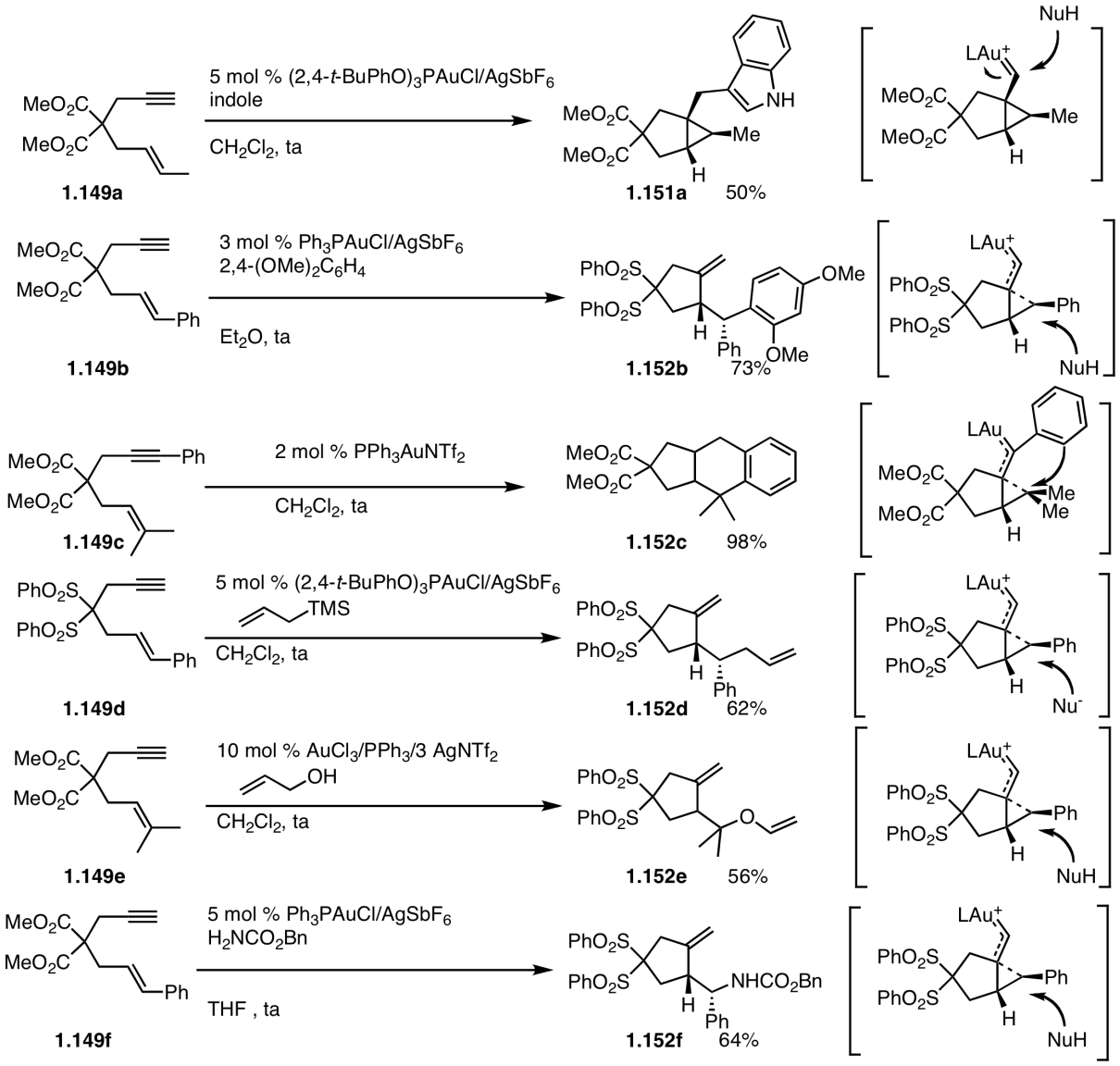


Schéma 57 : Exemples d'addition de nucléophiles lors de la cycloisomérisation de type *exo*

[74] Amjis, C.H.M.; Lòpez-Carillo, V.; Raducan, M.; Perez-Galan, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A.M. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7721.
[75] Leseurre, L.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4049.
[76] Chao, C.-M.; Toullec, P.Y.; Michelet, V. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3719.

Dans le cas des cyclisations *exo*, le carbène intermédiaire **1.154** peut réagir avec une fonction alcène pour effectuer une réaction de cyclopropanation (schéma 58). Cette transformation est réalisable de manière intramoléculaire. Et qui conduit à des structures polycycliques complexes comme le produit **1.155a**[77] ou bien de manière intermoléculaire[78] en utilisant une oléfine externe comme le norbornène pour former le composé **1.155b** à partir de l'ényne **1.153b**. Ces réactions de cyclopropanation sont en général diastéréocontrôlées, qu'elles soient réalisées de manière inter- ou intra-moléculaire.

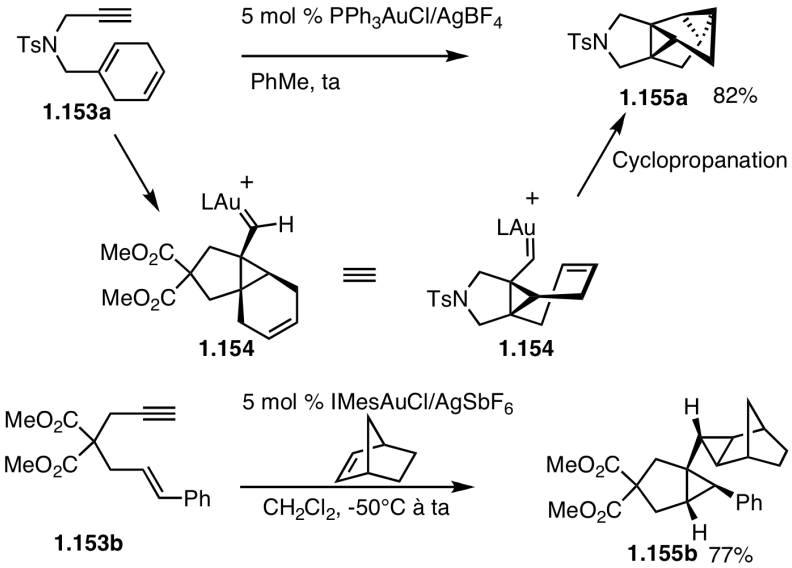


Schéma 58 : Cyclopropation d'alcènes sur des énynes cyclisés

[77] Kim, S.M..; Park, J.H.; Choi, S.Y.; Chung, Y.K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 6172.
[78] Lòpez, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez-Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A.M *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6029.

IV.3.d Oxydations d'intermédiaires des cycloisomérisations exo :

Dean Toste et son équipe[79] ont montré qu'il était possible d'oxyder les différents carbènes intermédiaires à l'aide de diphényl sulfoxyde (schéma 59). Par exemple les produits **1.157** et **1.162** sont respectivement sont formés à partir des cyclopropyl carbènes d'or **1.158** et **1.161**.

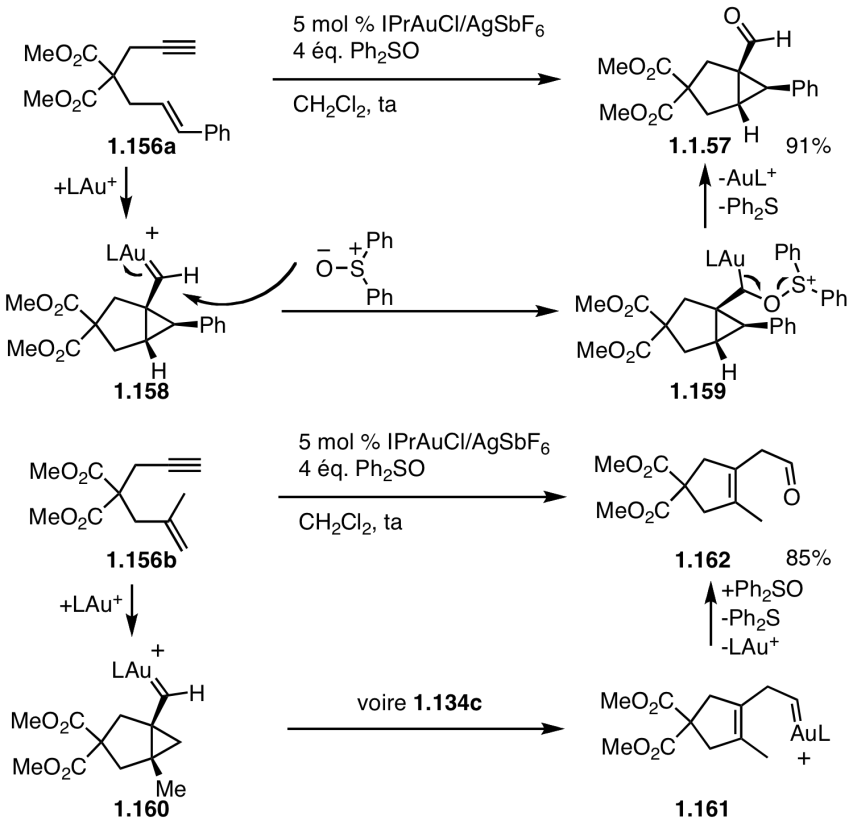


Schéma 59 : Piègeage oxydatif du carbène intermédiaire

[79] Witham, C. A.; Mauleon, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.,* **2007**, *129*, 5838.

IV.3.e Application en synthèse totale :

Des réactions de cycloisomérisations d'énynes 1,6 ont été appliquées en synthèse totale. Un exemple récent est la synthèse de l'englerin A. L'étape clé de cette synthèse est une cycloisomérisation d'ényne 1,6 qui utilise une cétone comme nucléophile intramoléculaire. Le substrat **1.163** utilisé dans la synthèse de l'équipe de Ma[80] possède deux centres asymétriques, qui contrôleront la formation de trois nouveaux centres asymétriques (schéma 60).

Le mécanisme de cette cycloisomérisation est le suivant : le piégeage du cyclopropyl carbène d'or **1.165** par la fonction carbonyle de la cétone permet la formation de l'oxonium **1.166**. L'addition du vinyl or sur cet oxonium, suivie de l'élimination de l'or conduit au produit **1.164**. Ce nouveau composé est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère, et possède la plupart des centres asymétriques de l'englerin A.

Cette synthèse illustre le potentiel des réactions de cycloisomérisations[81] catalysées à l'or(I) pour la synthèse de molécules complexes. En effet, les chimio- et diastéréosélectivités prononcées de ces transformations sont idéales pour la préparation de polycycles complexes et la création de nouveaux centres asymétriques diastéréocontrôlés.

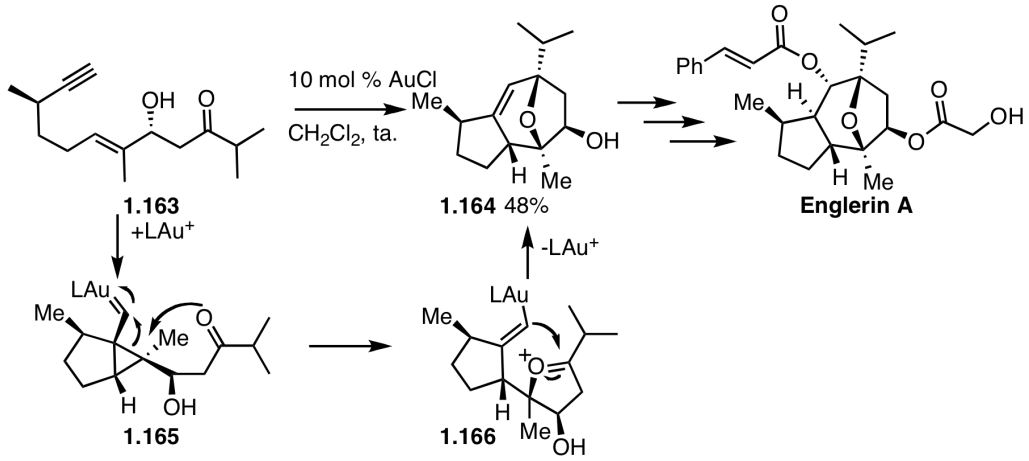


Schéma 60 : Etape clé de la synthèse totale de l'Englerin A de Ma *et coll.*

Les paragraphes précédents ont permis de montrer la diversité des cycloisomérisations d'énynes catalysées à l'or. Cependant, la nature réelle des intermédiaires de type cyclopropyl carbène d'or est peu clair. En effet, ils exhibent soit une activité carbénique (insertion dans

[80] Zhou, Q.; Chen, X.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2010**, *49*, 3513. Synthèse analogue à celle de Ma *et coll.* : Molawi, K.; Delpont, N.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2010**, *49*, 3517.
[81] Pour une revue sur l'utilisation de l'or en synthèse totale : Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1766.

une liaison C-C, C-H ou cyclopropanation), soit un caractère cationique (addition d'un nucléophile). Des études ont permis d'expliquer en partie ces phénomènes. Elles seront brièvement introduites dans la prochaine partie.

V. Nature des intermédiaires de catalyse à l'or :

La nature exacte des intermédiaires intervenant dans les réactions catalysées à l'or de type carbocation **1.5** ou carbène d'or **1.6** a été longuement discutée. Ces deux espèces peuvent expliquer les différents mécanismes impliqués en catalyse à l'or (schéma 61).

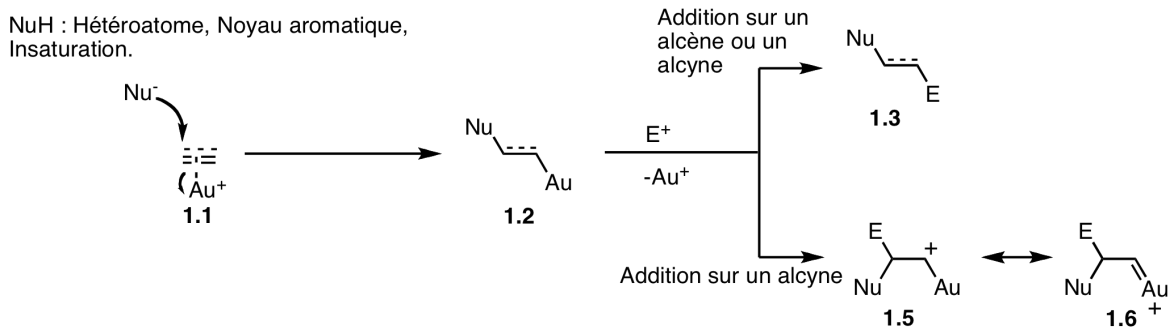


Schéma 61 : Schéma global d'une réaction catalysée à l'or

Le concept utilisé pour l'étude de ces intermédiaires est l'ouverture d'un cyclopropène par un complexe d'or. En effet, la complexation d'un catalyseur cationique d'or(I) à un cyclopropène **1.167** fournit l'intermédiaire carbocationique **1.168** en équilibre avec le carbène **1.169** (schéma 62). La nature de cet intermédiaire peut être déterminée par l'addition d'une oléfine au milieu réactionnel. La capacité de l'intermédiaire à effectuer une réaction de cyclopropanation prouverait le caractère carbénique de l'intermédiaire[82].

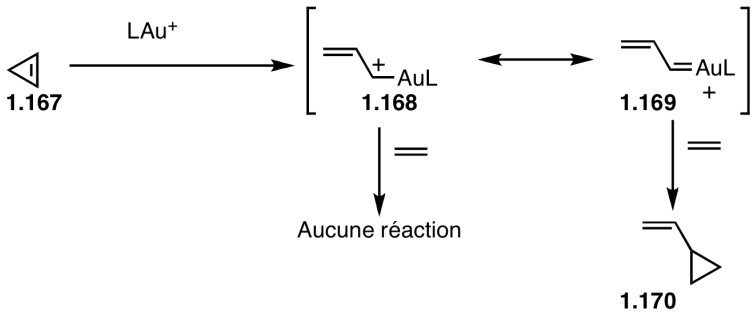


Schéma 62 : Réactivité des différents intermédiaires vis-à-vis d'une oléfine

[82] Revue récente sur les intermédiaires catactérisés : Hashmi, A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5232.

Des substrats qui comportent un noyau cyclopropènique ont permis de prouver que la nature de l'intermédiaire dépend de la nature du substrat et du complexe d'or (schéma 63). Ainsi lorsque l'on place le composé **1.171** en présence d'un complexe d'or et d'une oléfine, la réaction de cyclopropanation n'est pas observée. En effet, le carbocation intermédiaire **1.173** est très stabilisé par les doublets non liants des deux atomes d'oxygène. Cela défavorise la forme carbénique, quel que soit le catalyseur.

Lorsque ces deux atomes d'oxygène sont éloignés d'un carbone, comme dans le cas du substrat **1.174**, le produit de cyclopropanation **1.175** peut être observé. Sa formation dépend grandement de la nature du ligand. Un ligand accepteur π comme $P(OPh)_3$ ne permet pas une cyclopropanation efficace, à l'inverse un ligand donneur σ et faiblement accepteur π comme IPr permet la formation du composé **1.175** avec un excellent rendement[83].

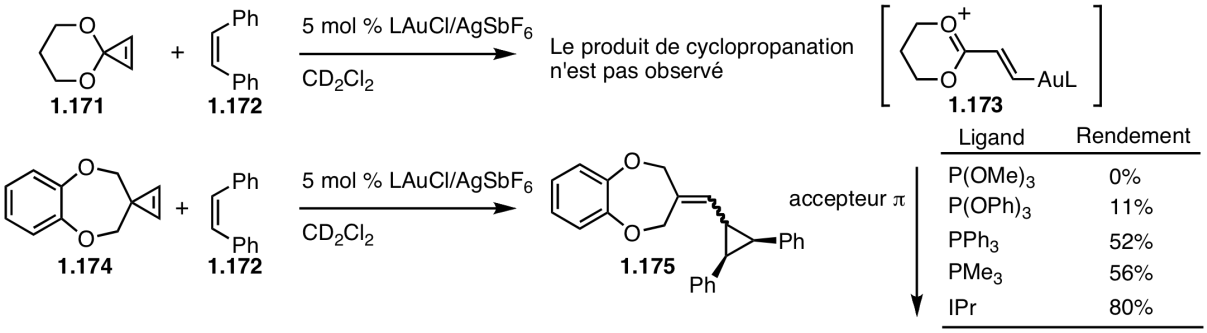


Schéma 63 : Nature de l'intermédiaire en fonction du substrat et du ligand employés

Ces réactions permettent d'expliquer la nature de l'intermédiaire. La réponse est probablement qu'il ne s'agit ni du carbène **1.6**, ni du carbocation **1.5** mais d'une espèce intermédiaire. Celle-ci peut se rapprocher d'un des deux extrêmes en fonction du ligand et du substrat employés (schéma 64).

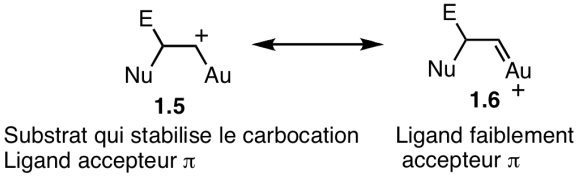


Schéma 64 : Rationalisation de la nature de l'intermédiaire

[83] a) Seidel, G.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2510. b) Benitez, D.; Shapiro, N.D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W.A.; Toste, F.D. *Nature Chem.*, **2009**, *1*, 482.

VI. Conclusion :

Les propriétés intrinsèques de l'or lui confèrent des propriétés particulièrement intéressantes en chimie organique. Ainsi, le développement de nombreux complexes d'or(I) et d'or(III) permet d'exploiter l'acidité de Lewis de ces espèces.

De nombreuses transformations catalysées par ces complexes ont été développées. La plupart de ces transformations utilisent l'activation électrophile d'une insaturation carbonée afin d'y additionner une espèce nucléophile. Les nucléophiles employés sont variés, et permettent un accès facile à des structures complexes.

Les prochains chapitres s'attacheront à présenter des aspects plus spécifiques de la catalyse à l'or qui ont été développés durant cette thèse. Des nucléophiles variés ont été additionnés sur des fonctions alcynes activées par un complexe d'or(I), tels que : une fonction carbonyle, un noyau aromatique, une oléfine ou une fonction alcyne. Il a également été établi que l'activation d'un alcyne par l'or(I) permet d'initier un transfert d'hydrure 1,5.

Chapitre 2 : Utilisation de la fonction carbonyle d'un *N*-Boc ynamide dans des réactions catalysées à l'or(I)

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr. Andrea K. Buzas, le Dr. Florin M. Istrate et le Dr. Igor D. Jurberg sous la direction du Dr. Fabien Gagosz. Les résultats présentés dans ce chapitre sont ceux réalisés par l'auteur de ce manuscrit. Les résultats complémentaires peuvent être consultés dans les publications suivantes :

Synthesis of Functionalized Oxazolones by a Sequence of Cu(II)- and Au(I)-Catalyzed Transformations.

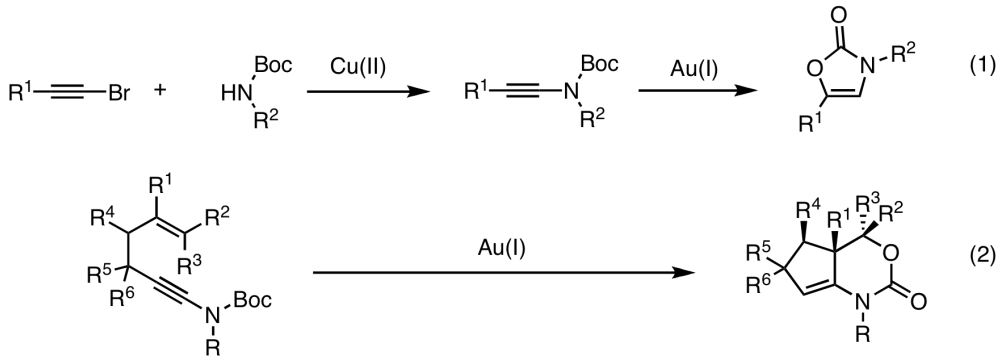
Istrate, F.M.; Buzas, A.K.; Jurberg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F.; *Org. Lett.*, **2008**, 10, 925.

Gold(I)-catalyzed [4+2] cycloaddition of N-*(Hex-5-enynyl) tert-butyloxycarbamates*

Istrate, F.; Buzas, A.K.; Le Goff, X.F.; Odabachian, Y.; Gagosz, F.; *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *69*, 515.

I. Introduction :

Ce chapitre décrit deux projets distincts qui tirent profit de la nucléophilie de la fonction carbonyle d'un *tert*-butoxycarbamate ynamide dans des réactions catalysées à l'or(I). Dans un premier temps, les ynamides seront brièvement présentés. Ensuite, des travaux concernant la formation de 4-oxazol-2-ones par une séquence d'un couplage catalysé au cuivre entre un alcyne bromé et un *tert*-butyloxy carbamate (Boc) secondaire pour former un ynamide, suivi d'une cyclisation de la fonction carbamate sur l'ynamide catalysée à l'or(I) (équation 1) seront exposés. Dans une dernière partie, des études relatives à la synthèse d'oxazinanones à partir d'énynamides 1,5 dont l'atome d'azote porte une fonction *tert*-butoxycarbamate (Boc) seront décrites.



II. Les Ynamides :

II.1. Introduction :

Les ynamines ont été découvertes à la fin du XIXème siècle[84]. Les ynamines sont des alcynes portant une fonction amine, relativement instable et donc difficile à manipuler. Cette instabilité provient de la délocalisation du doublet non liant de l'atome d'azote. Plusieurs synthèses de ces ynamines ont été développées[85], mais cette fonction n'a jamais connu un grand essor.

Ce type de molécules a connu une recrudescence dans les années 1990, lorsqu'une version plus stable de ces fonctions a été développée : les ynamides qui possèdent un groupe électroattracteur sur l'atome d'azote. La densité électronique de l'alcyne, et par conséquent sa polarisation, est ainsi diminuée. Cette polarisation est suffisamment importante pour permettre des réactions hautement régiosélectives, comme cela sera vu par la suite. Les ynamides représentent une fonction couramment utilisée de nos jours[86].

Schéma 1 : Polarisation d'un ynamide.

Le paragraphe suivant traitera d'une partie des voies d'accès à ces ynamides.

II.2. Synthèse des ynamides :

Trois grandes voies de synthèses d'ynamides se distinguent particulièrement : le passage par des β,β-dichloroénamides, l'addition d'un amidure sur un sel d'iodonium et enfin un couplage croisé au cuivre entre une amide et une source d'alcyne, ce couplage pouvant être oxydant ou non.

---

[84] Bode, J. *Liebigs Ann. Chem.,* **1892**, *267*, 268.
[85] Viehe, H.G. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **1963**, *2*, 477.
[86] Revues récentes dans le domaine des ynamides : a) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2840. b) De Korver, K.A.; Li, H.; Lohse, A.G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R.P. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 5064.

Les β,β-dichloroénamides **2.1b** sont facilement préparés à partir de dérivés de formamide **2.1a**, grâce à une réaction de type Corey-Fuchs. A partir de ces énamides dichlorés, il est possible d'accéder à des ynamides diversement substitués :

- pour un ynamide terminal comme **2.1c** : il suffit de traiter l'énamide **2.1b** avec une base forte et d'hydrolyser l'alcynure[87] correspondant.
- pour un ynamide substitué comme **2.1d**, il faut traiter l'énamide **2.1b** avec une base forte de piéger l'alcynure par l'ajout d'un électrophile dans le milieu[88].
- pour un ynamide substitué par un noyau aromatique comme l'ynamide **2.1e**, il suffit de réaliser un couplage de Sonogashira à partir d'un ynamide terminal[89] ou bien de transmétaller l'alcynure préparé comme précédemment par du $ZnBr_2$ pour générer un organozincique, qui servira ensuite dans une réaction de Negishi[90].

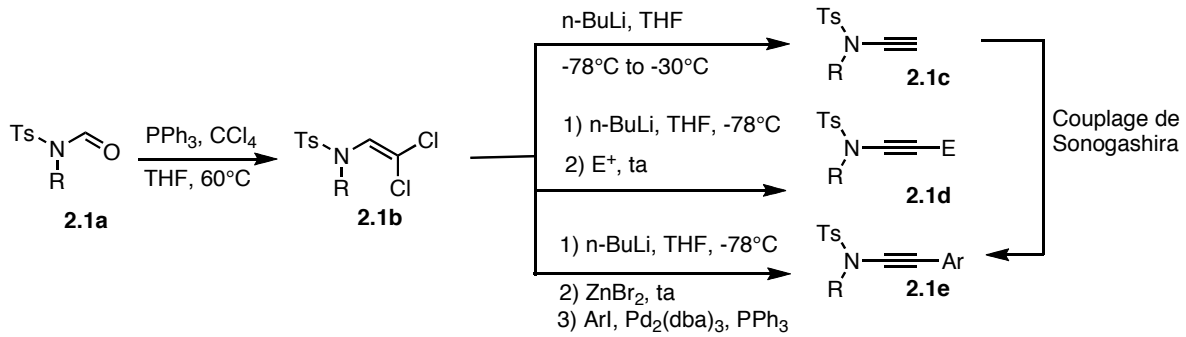


Schéma 2 : Préparation d'ynamides à partir de formamides

La préparation des ynamides à partir de l'énamide **2.1b** est encore couramment utilisée pour accéder aux ynamides **2.1e**. Mais la préparation des ynamides par couplage catalysé au cuivre, ou en utilisant des sels d'iodoniums est plus pratique pour un accès à des ynamides variés.

Les iodoniums sont des bons donneurs d'alcynes "électropositifs", offrant une seconde possibilité de préparation d'ynamides[91] (voir schéma 3). Il est ainsi possible d'additionner un

[87] a) Brückner, D. *Synlett,* **2000,** 1402; b) Brückner, D. *Tetrahedron,* **2006**, *62*, 3809.
[88] Rodríguez, D.; Martínez-Esperón, M.F.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett,* **2007**, 1963.
[89] a) Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Synlett,* **2004**, 783; b) Martínez-Esperón, M.F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Tetrahedron,* **2006**, *62*, 1963.
[90] Tracey, M.R.; Zhang, Y.; Frederick, M.O.; Mulder, J.A.; Hsung, R.P. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2209
[91] a) Murch, P.; Williamson, B.L.; Stang, P.J. *Synthesis*, **1994**, 1255; b) Feldman, K.S.; Bruendl, M.M.; Schildknegt, K.; Bohnstedt, A.C. *J. Org. Chem.,* **1996**, *61*, 5440; c) Witulski, B.; Gößmann, M. *Chem. Commun.*, **1999**, 1879; d) Witulski, B.;

amidure sur un sel d'iodonium, afin d'accéder aux ynamides. Cette voie permet une synthèse rapide d'ynamides, les deux produits de départ étant facilement accessibles. Mais elle n'est pas utilisable à grande échelle. Cette méthode a été supplantée par les diverses possibilités de préparation d'ynamides par couplage au cuivre.

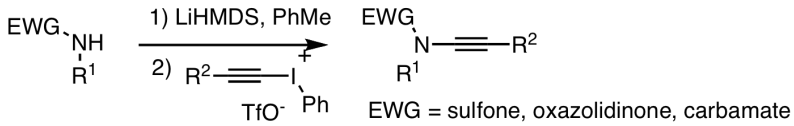


Schéma 3 : Synthèse d'un ynamide à partir d'un iodonium.

Les couplages au cuivre qui permettent la synthèse d'ynamides, se séparent en deux catégories : un couplage croisé entre un alcyne halogéné et un amide, ou un couplage oxydant entre un dérivé d'alcyne et un amide.

Le couplage croisé entre un alcyne halogéné et un amide est la méthode la plus utilisée actuellement[92]. Quatre méthodes se distinguent :

- La méthode **1**, développée par Hsung et *coll.* a marqué le début de cette approche pour la synthèse d'ynamides. elle est malheuresement limitée aux dérivés de lactames et d'oxazolidinones.
- La méthode **2**, également développée par Hsung et *coll.* permet d'étendre le champ d'application de la méthode **1**. Celle-ci dépend fortement de la base utilisée[93].
- La méthode **3**, développée par Danheiser et *coll.* permet de préparer les ynamides à température ambiante, mais il faut alors une quantité stoechiométrique de cuivre.
- La méthode **4**, développée par Evano et *coll.* utilise un vinyl dibromé comme produit de départ. Celui-ci peut être un intermédiaire dans la synthèse de certains alcynes bromés, rendant cette méthode particulièrement attractive.

Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 489; e) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2426; f) Witulski, B.; Gößmann, M. *Synlett*, **2000**, 1793; g) Witulsky, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3281; h) Rainier, J.D.; Imbriglio, J.E. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2037; h) Rainier, J.D.; Imbriglio, J.E. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7272.

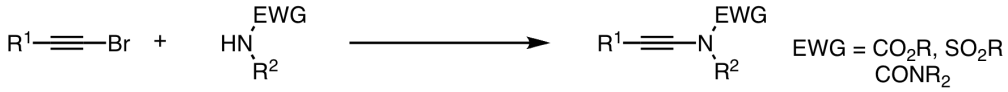
[92] Méthode 1 : Frederick, M.O.; Mulder, J.A.; Tracey, M.R.; Hsung, R.P.; Huang, J.; Kurtz, K.C.M.; Shen, L.; Douglas, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2368.

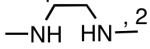
Méthode 2 : a) Zhang, Y.; Hsung, R.P.; Tracey, M.R.; Kurtz, K.C.M.; Vera, E.L. *Org. Lett.,* **2004**, *6*, 1151; b) Zhang, Y.; Hsung, R.P.; Tracey, M.R.; Kurtz, K.C.M.; Vera, E.L. *Tetrahedron,* **2006**, *62*, 3928.

Méthode 3 : Dunetz, J.R.; Danheiser, R.L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011.

Méthode 4 : Coste, A.; Karthikeyan, G.; Couty, F.; Evano, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4381.

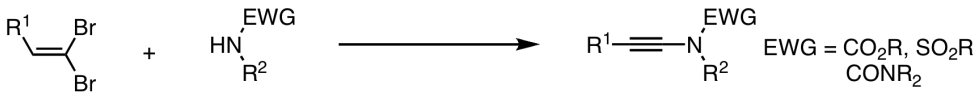
[93] Dooleweerdt, L.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.,* **2008**, *73*, 9447.



1) Hsung et coll. : 1.0 éq. alcyne bromé, 1.0 éq. amide
0.05 éq. CuCN, 0.1 éq.  , 2 éq. K_3PO_4, toluène, 110°C.

2) Hsung et coll. : 1.1 éq. alcyne bromé, 1.0 éq. amide
0.1 éq. $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 0.2 éq. 1,10-phénantroline, 2 éq. K_2CO_3 ou K_3PO_4, toluène, 60-70°C.

3) Danheiser et coll. : 2.0 éq. alcyne bromé, 1.0 éq. amide
1.0 éq. CuI, 0.2 éq., 1.0 eq. KHMDS, pyridine, ta.



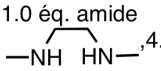
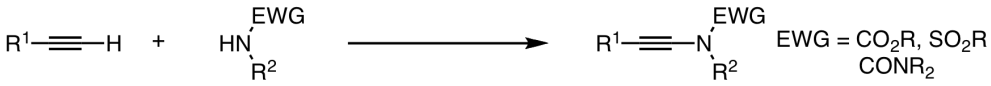
4) Evano et coll. : 1.5 éq. vinyl dibromé, 1.0 éq. amide
0.12 éq. CuI, 0.18 éq.  ,4.0 éq. Cs_2CO_3, 1,4-dioxane, 60°C or DMF, 70°C.

Schéma 4 : Synthèse d'ynamides.

Une deuxième approche est possible en utilisant la catalyse au cuivre : les couplages oxydants[94]. Ceux-ci permettent de s'affranchir de l'utilisation de l'alcyne bromé comme produit de départ. Plusieurs conditions existent :

- La méthode **5**, développée par Stahl et *coll.* permet ainsi d'utiliser directement un alcyne terminal, mais cette méthodologie nécessite l'emploi de cinq équivalents d'amide.
- Deux autres conditions existent, permettant de réaliser ce couplage à partir d'acides propioliques[95], ou d'alcynes portant un groupe trifluoroborate[96].



5) Stahl et *coll. :* 1.0 éq. alcyne, 5.0 éq. amide
0.2 éq. $CuCl_2$, O_2 (1 atm.), 2.0 éq. Na_2CO_3, 2.0 éq. pyridine, toluène, 70°C.

Schéma 5 : Synthèse d'ynamides par couplage oxydant au cuivre.

Les ynamides synthétisés de ces différentes manières peuvent porter une variété de groupes électroattracteurs, comme des fonctions sulfones, carbonates ou carbamates (et également des oxazolidinones, des succinimides ou des phtalimides).

[94] Méthode 5 : Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S.S. *J. Am. Chem. Soc.,* **2008**, *130*, 833.
[95] Jia, W.; Jiao, N. *Org. Lett.,* **2010**, *12*, 2000.
[96] Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3272.

II.3 Réactivité des ynamides :

Nous allons voir trois réactions illustrant les réactivités possibles des ynamides. Ces trois réactivités sont :

- Une addition régiosélective sur la position α de l'ynamide
- Une carbométallation régiosélective d'un ynamide
- l'utilisation d'un ynamide comme nucléophile

La polarisation marquée des ynamides permet l'addition régiosélective de nucléophiles sur la position α de l'ynamide. Skrydtrup et *coll.* ont ainsi développé une réaction d'hydroamination très efficace catalysée à l'or(I)[97]. Celle-ci permet l'addition de l'aniline **2.2b** sur l'ynamide **2.2a** pour former l'imine **2.2c**. L'imine ainsi formée peut être engagée dans une réaction de Heck pour former le dérivé de 2-amino indole **2.2d**. Cette méthodologie illustre les possibilités d'addition de nucléophiles sur les ynamides.

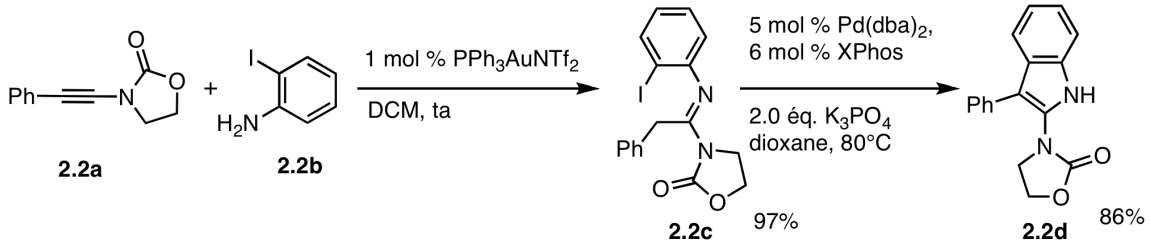


Schéma 6 : Synthèse d'indoles par une séquence d'hydroamination et de réaction de Heck.

Une seconde possibilité est la carbométallation régiosélective des ynamides. Marek et son équipe[98] ont développé une séquence de transformations permettant la préparation d'un centre quaternaire à partir d'un ynamide (schéma 9).

La carbométallation de l'ynamide **2.3a** donne l'intermédiaire **2.3b**. La régiosélectivité de cette carbométallation provient de la chélation du carbonyle de l'oxazolidinone par le cuivre. Ensuite, l'intermédiaire **2.3b** est transmétallé avec du $ZnBr_2$, pour former l'orgazincique **2.3c**. Du diéthyl zinc et du diiodométhane sont ensuite ajoutés à la réaction permettant de former un second zincique **2.3d**. Sa réaction avec le zincique **2.3c**, permet la

[97] Kramer, S.; Dooleweerdt, K.; Lindhart, A.T.; Skrydtryp, T. *Org. Lett.,* **2009**, *11*, 4208. Cette méthode fait suite à une précédente synthèse d'indoles utilisant les ynamides (cascade d'une réaction de Sonogashira et d'une réaction d'hydroamination intramoléculaire d'un ynamide): Dooleweerdt, K.; Ruhland, T.; Skrydtryp, T. *Org. Lett.,* **2009**, *11*, 221.
[98] Das, J.P.; Chechik, H.; Marek, I. *Nat. Chem.,* **2009**, *1*, 128.

préparation du zincique homologué **2.3e**. Celui-ci réagit avec de l'anisaldéhyde présent dans le milieu et fournit l'intermédiaire **2.3f**. L'alcoolate résultant de cet intermédiaire est piégé par du TBSCl et forme le composé **2.3g**, contenant un nouveau centre quaternaire, avec un excellent excès diastéréoisomérique.

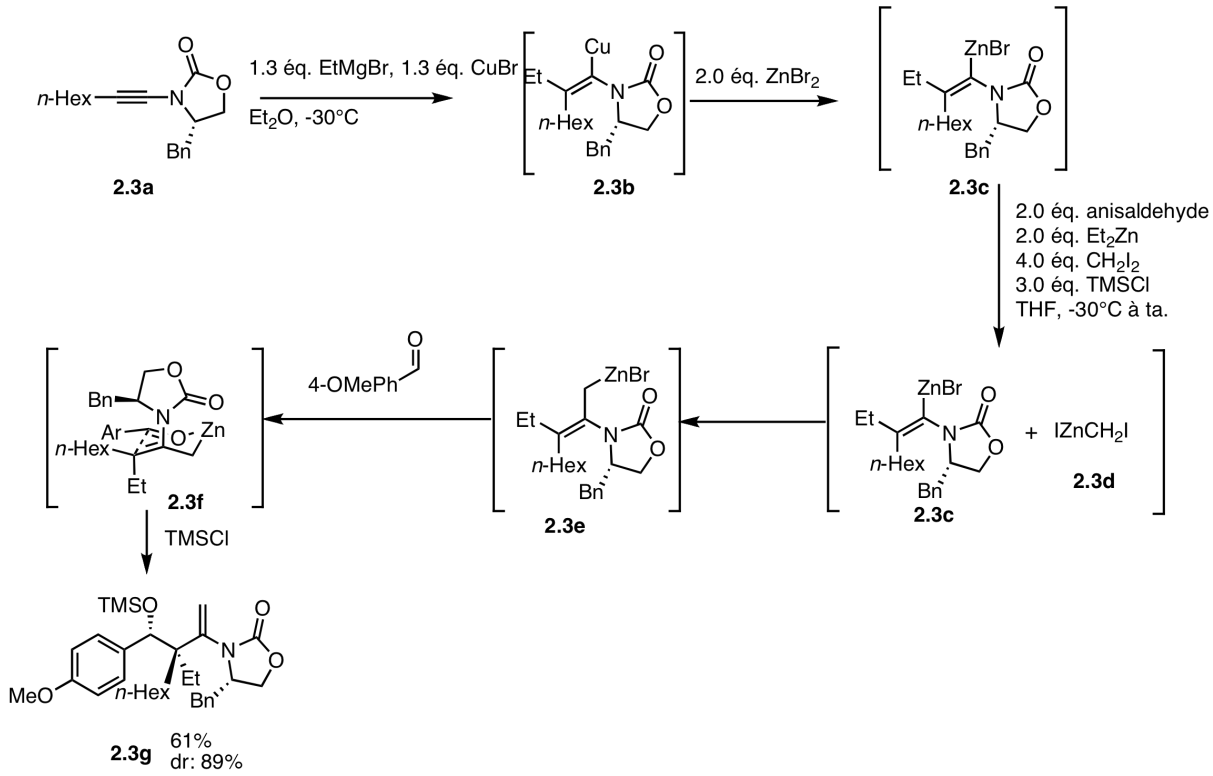


Schéma 7 : Création de centres quaternaires stéréocontrollés.

Une dernière possibilité est l'utilisation d'un ynamide comme nucléophile. Movassaghi et *coll.* ont développé une synthèse de pyridines basée sur ce type de réactivité[99]. Pour cela ils préparent un intermédiaire électrophile **2.4c** en faisant réagir l'amide **2.4a** et de l'anhydride triflique en présence de 2-chloropyridine. L'ynamide **2.4b** s'additionne sur cet électrophile pour former l'intermédiaire cétènimminium **2.4d**. La cyclisation de ce dernier conduit à la pyridine polysubstituée **2.4e** (Schéma 9).

[99] Movassaghi, M.; Hill, M.D.; Ahmad, O.K. *J. Am. Chem. Soc.,* **2007**, *129*, 10096.

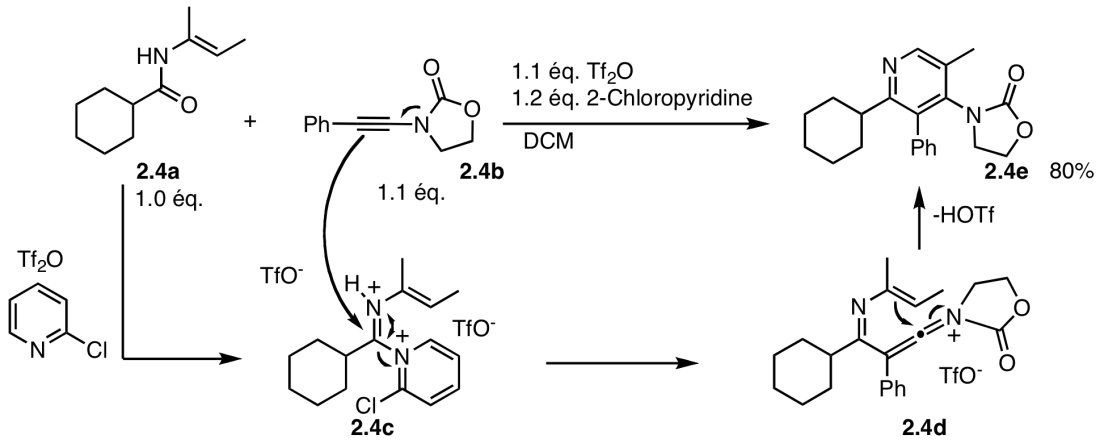


Schéma 8 : Synthèse de pyridines par addition nucléophile d'ynamides.

Les ynamides permettent donc d'accéder à une gamme de réactivités intéressantes et sensiblement différentes de celles des autres alcynes. Les précédents correspondants à la cyclisation d'une fonction *tert*-butoxycarbamate sur une insaturation de type alcyne ou allène activée par un métal électrophile feront l'objet des paragraphes suivants.

III. Cyclisation de fonction *tert*-butoxycarbamate sur des alcynes ou des allènes:

La cyclisation de la fonction Boc sur des alcynes ou des allènes par catalyse électrophile a fait l'objet de nombreuses études. Il en résulte différents types de cyclisation:

- de type 5-*exo* avec des complexes d'or(I). Cette réaction a été réalisée sur des carbonates propargyliques[100] (Schéma 9, éq. 1), ou des carbamates propargyliques[101] (Schéma 9, éq. 2). Ce type de réaction a été découvert au laboratoire par Andréa Buzas et Fabien Gagosz.
- de type 6-*endo* avec des complexes de mercure(II)[102] (Schéma 9, éq. 3), en utilisant des carbonates propargyliques. Pour que la sélectivité soit en faveur d'une cyclisation 6-*endo*, il faut polariser la fonction alcyne correctement en le substituant par un noyau aromatique.
- de type 6-*exo* avec des complexes d'or(I). Les carbonates homopropargyliques permettent d'obtenir un mélange des produits de cyclisation protégé et déprotégé[103] (Schéma 9, éq. 4).

---

[100] a) Buzas, A.K.; Gagosz, F. *Org. Lett.*, **2006**, 515; b) Buzas, A.K.; Istrate, F.M.; Gagosz, F. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1889.
[101] a) Robles-Machin, R.; Adio, J.; Adrio, J.; Carretero, J.C. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5023; b) Buzas, A.K.; Gagosz, F. *Synlett*, **2006**, 2727. c) Lee, E.S.; Yeom, H.S.; Hwang, J.H.; Shin, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3503.
[102] Yamamoto, H.; Nishiyama, M.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8369.
[103] Shin, S. *Bull. Korean Chem. Soc.,* **2005**, *26*, 1925.

- Il est également possible de réaliser une cyclisation de fonction ester *tert*-butylique sur des allènes de manière 5-*endo* avec un complexe d'or(III) (Fig.11, éq. 5).

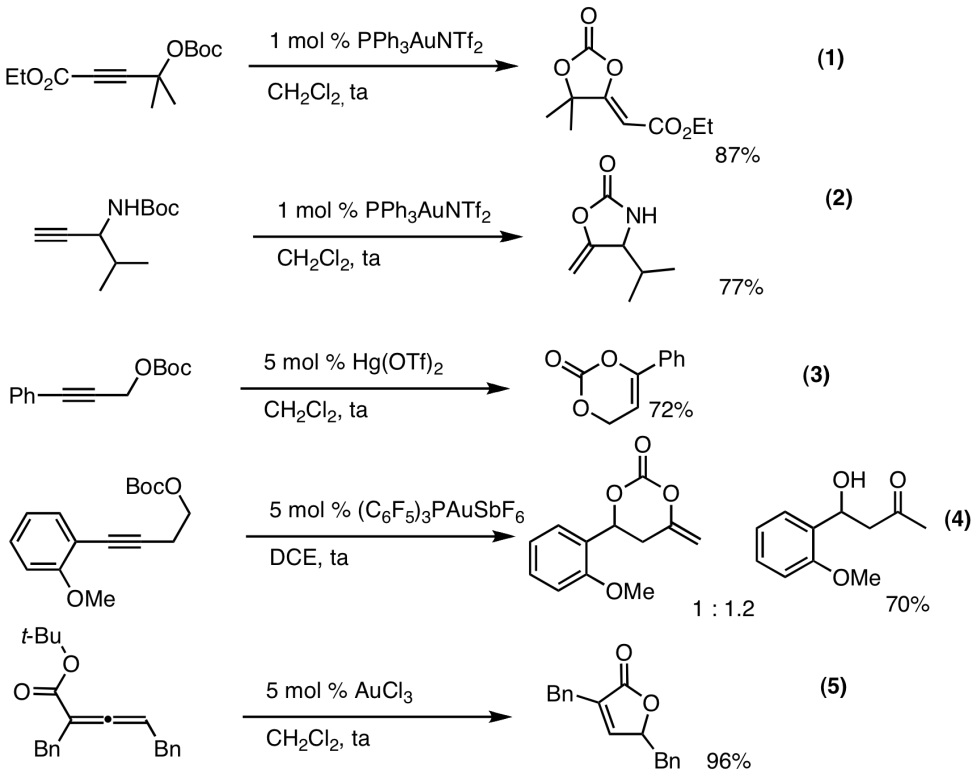


Schéma 9 : Cyclisation de Boc ou d'ester tert-butylique par catalyse électrophile.

A notre connaissance, aucun exemple de cyclisation de type 5-*endo* d'une fonction Boc sur un alcyne n'existait en catalyse électrophile, avant nos propres travaux. Ce type de cyclisation sera présenté dans la prochaine partie, illustrant le projet développé au cours de la thèse.

IV. Séquence de réactions catalysées au cuivre(II) et à l'or(I) pour la synthèse d'oxazolones :

IV.1 Objectif du projet :

L'objectif de ce projet est la préparation de 4-oxazol-2-ones à partir d'ynamides portant une fonction Boc (schéma 10). Pour cela, il a fallu développer une méthode permettant la préparation de ces ynamides. Nous nous sommes appuyés sur les synthèses existantes, et en avons modifié les conditions. La seconde partie de cette séquence, est une réaction de cyclisation d'une fonction Boc sur un alcyne selon un mode *5-endo*. Il a été montré que l'addition d'un groupement Boc était possible de manière 5-*exo*, 6-*endo* ou 6-*exo*, mais aucune addition 5-*endo* de cette fonction sur une fonction alcyne n'avait été réalisée.

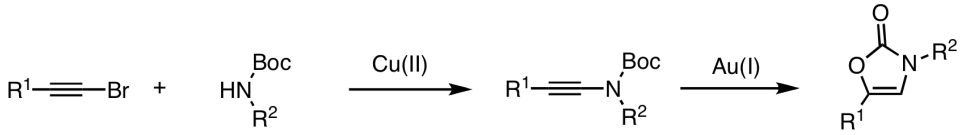


Schéma 10 : Projet réalisé au laboratoire.

Parallèlement à notre étude, Hashmi et *coll.* ont publié une cyclisation similaire à celle que nous avions envisagée[104]. La principale différence avec notre approche provient de la voie d'accès aux ynamides. Nous souhaitions préparer ces ynamides par un couplage croisé au cuivre, alors qu'Hashmi et son équipe les avaient préparés à partir de sels d'iodoniums.

Leur voie de synthèse limite les ynamides de type **2.5b** accessibles. En effet, ils doivent porter deux groupes électroattracteurs, et le second groupe sur l'alcyne est limité à un groupement silylé ou à un atome d'hydrogène. Cette limitation est liée à l'emploi de conditions très basiques, et à la diffuclté de synthèse de sels d'iodonium plus fonctionalisés. Les ynamides **2.5b** ont ensuite été cyclisés à l'or(I) pour former les oxazolones **2.5c**.

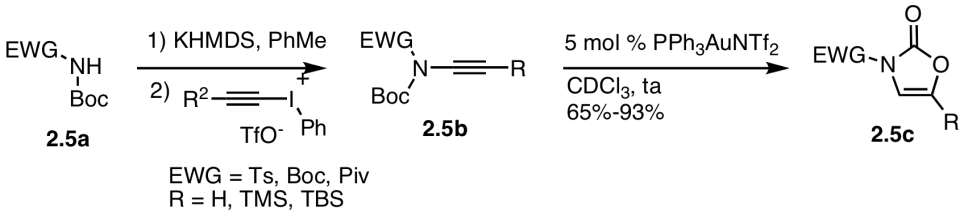


Schéma 11 : Synthèse de 4-oxazol-2-ones catalysée à l'or(I) par Hashmi et *coll.*

[104] Hashmi, A.S.K.; Salaté, R.; Frey, W. *Synlett,* **2007**, 1764.

Les limitations inhérentes à la synthèse des ynamides par Hashmi et son équipe n'ont pas été observées lors de notre étude. En effet, la synthèse que nous avons développée a permis un accès à une grande variété d'ynamides, comme nous allons le voir dans la prochaine partie.

IV.2. Formation des N-alkynyl *tert*-butoxycarbamates catalysée au Cuivre(II) :

Pour notre projet, il fallait pouvoir accéder à des ynamides portant une fonction Boc. Les conditions expérimentales développées par Hsung (Schéma 12, éq. 1) ou Danheiser (Schéma 12, éq. 2) ne permettaient pas d'atteindre un rendement satisfaisant dans la synthèse de ces ynamides, qui portent un groupement carbamate encombré.

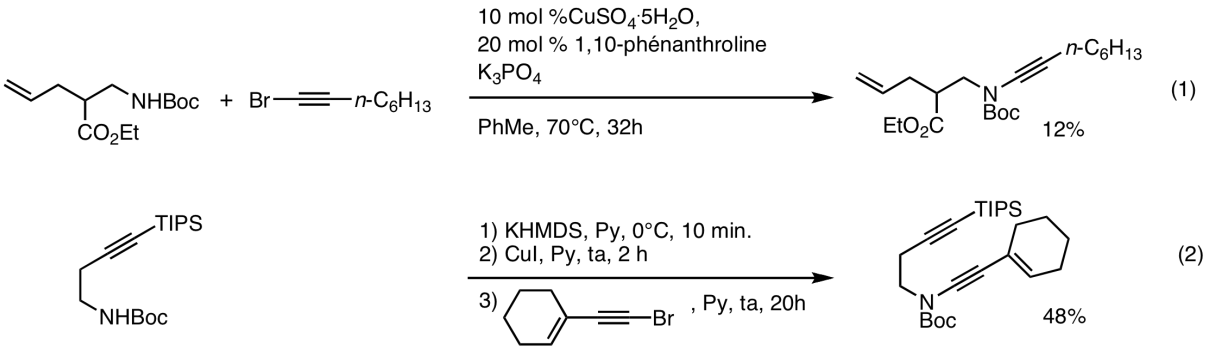


Schéma 12 : Précédentes synthèses d'ynamides portant une fonction Boc

Afin d'obtenir les ynamides désirés, nous avons légèrement modifié les conditions développées par Hsung. Les différences (Schéma 13), permettant d'obtenir des rendements et des temps de réactions similiaires à la synthèse des autres types d'ynamides, sont les suivantes:

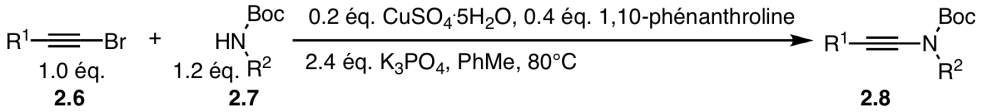
- Le carbamate doit être en excès, alors que les conditions de Hsung utilisent un excès d'alcyne bromé.
- La quantité de catalyseur et de ligand est doublée.
- La température est augmentée de 10°C.

	Alcyne bromé	Carbamate	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	1,10-phénantroline	K_3PO_4	Température
Condition de Hsung	1.1 éq.	1.0 éq.	0.1 éq.	0.2 éq.	2.0 éq.	60-70°C
Conditions optimisées	1.0 éq.	1.2 éq.	0.2 éq.	0.4 éq.	2.4 éq.	80°C

Schéma 13 : Différences entres les conditions de Hsung et nos conditions optimisées pour la synthèse d'ynamides portant une fonction Boc.

Des ynamides variés peuvent être préparés dans ces conditions (tableau 1). Ainsi des substituants tels que des noyaux aromatiques (entrées 1-3, 6) ou des chaînes alkyles qui contiennent une fonctionnalité esters (entrées 4-5) sont tolérés sur l'atome d'azote. Le rendement est faible dans le cas de l'entrée 5 suite à l'encombrement sur l'atome d'azote, et dans le cas de l'entrée 6 car l'alcyne bromé est volatil.

Tableau 1 : Résultats de la synthèse d'ynamides



Entrée	Alcyne Bromé	R^1	amide	R^2	Time (h)	Produit		Rendement (%)
1			**2.7a**		40		**2.8a**	80
2			**2.7b**	Cl	18		**2.8b**	68
3	**2.6a**	Ph–	**2.7c**	Br	16	Ph—≡—N(R2)Boc	**2.8c**	48
4			**2.7d**	CO_2Et	36		**2.8d**	70
5			**2.7e**	CO_2Et	48		**2.8e**	23
6	**2.6b**		**2.7f**		38		**2.8f**	24

Les autres résultats de préparation d'ynamides, ainsi que les détails sur la cyclisation catalysée à l'or(I) sont reportés dans la publication suivante : "Istrate, F.; Buzas, A.K.; Jurberg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F.; *Org. Lett.*, **2008**, 10, 925". Cette dernière peut être retrouvée dans l'annexe de ce manuscrit.

IV.3. Comparaison des systèmes à base d'or(I) et d'argent(I) pour effectuer la cyclisation :

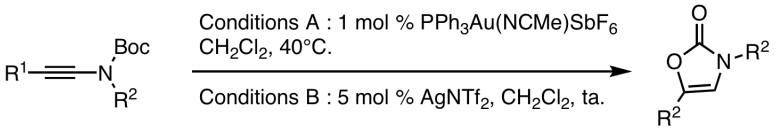
L'optimisation de la transformation avait montré une activité modérée des sels d'argent(I). Cependant, cette activité était moindre que celle du complexe d'or(I) $Ph_3PAu(NCMe)SbF_6$ qui avait été considéré comme le catalyseur optimal pour notre étude.

Il était cependant important de vérifier que les complexes d'argent n'étaient pas aussi réactifs que $Ph_3PAu(NCMe)SbF_6$ dans les cas les plus favorables. Ces résultats sont présentés dans le tableau 4. Pour les entrées 1 et 2, où les substituants présents sur l'atome d'azote, et en

position terminale de la fonction alcyne sont des noyaux aromatiques, les résultats obtenus avec l'argent sont supérieurs à ceux obtenus avec l'or.

Dans un cas moins favorable où la fonction alcyne est substituée par un groupement acétoxyméthyle, un bon rendement est obtenu avec l'or(I) alors que l'argent(I) ne permet d'obtenir qu'un rendement modeste (entrée 3, 36%).

Tableau 2 : Synthèse d'oxazolones catalysée à l'argent



Entrée	Ynamide	R^1	R^2	Produit	Conditions A : Temps	Conditions A : Rendement (%)	Conditions B : Temps	Conditions B : Rendement (%)
1	**2.8g**	Ph–	F	**2.9g**	10 min	88	30 min	95
2	**2.8c**		Br	**2.9c**	10 min	83	30 min	88
3	**2.8h**	AcO		**2.9h**	30 min	71	30 min	36

IV.4 Proposition de mécanisme :

Le mécanisme proposé est le suivant : l'activation de l'ynamide **2.8** par l'or(I) permet une addition 5-*endo* de la fonction carbonyle du carbamate sur l'alcyne et forme ainsi l'intermédiaire cationique **2.10**. Suite à la perte d'un proton et d'isobutène, le vinyl or **2.11** est formé. Celui-ci est ensuite protodémétallé pour générer l'oxazolone **2.9**. Malgré la polarisation de l'ynamide, la cyclisation se fait sur la position β de l'ynamide car une cyclisation de type 4-*exo* n'est pas favorisée.

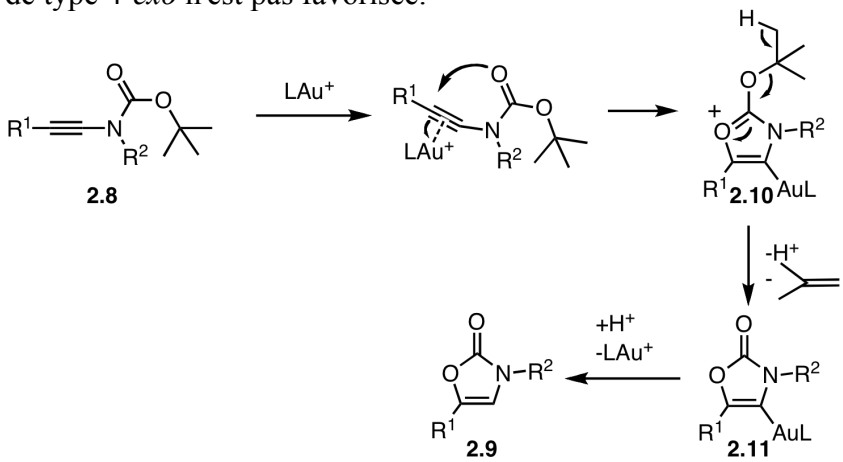


Schéma 14 : Mécanisme proposé pour la formation des oxazolones

Le travail mené nous a permis de montrer qu'il était facile d'accéder à une gamme d'oxazolones en combinant un couplage entre un alcyne bromé et un *tert*-butoxycarbamate catalysé au cuivre(II), avec une cyclisation catalysée à l'or(I). Cette méthode est générale et permet de former des 4-oxazol-2-ones substituées en position 3 et 5 (Cf Annexe).

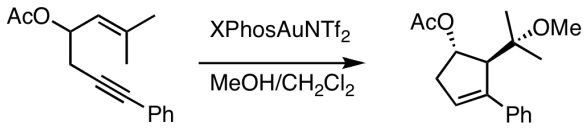
Parallèlement, nous avions également envisagé d'utiliser la fonction carbonyle des ynamides substitués par un groupement *tert*-butoxycarbamate afin de piéger les intermédiaires cationiques issus de cycloisomérisation d'énynes 1,5. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur une méthodologie développée au préalable au sein du laboratoire.

V. Approche développée au laboratoire pour la synthèse de 1,3-oxazin-2-ones :

V.1 Origine du projet - précédents au laboratoire :

Dans le domaine de la catalyse à l'or, l'utilisation de fonctions carbonyles de *tert*-butoxycarbamates se limite généralement à leurs additions directes sur une fonction alcyne activée par l'or(I). Nous pensions qu'il était également possible de piéger des intermédiaires de cycloisomérisation d'énynes 1,5 par ce type de nucléophile[105].

Nous nous sommes appuyés sur une réaction d'alkoxycyclisation d'énynes 1,5 développée au sein de notre laboratoire qui permet une synthèse efficace de cyclopentènes fonctionnalisés d'une manière diastéréocontrôlée[106]. Par exemple, l'ényne 1,5 **2.12** fournit le cyclopentène **2.13** en présence du catalyseur $XPhosAuNTf_2$ et de méthanol.



2.12 **2.13**

Schéma 15 : Réaction d'alkoxycyclisation d'ényne 1,5 développée au laboratoire

Le mécanisme de cette transformation permet d'expliquer l'excellente diastéréosélectivité. L'activation de la fonction alcyne de l'ényne **2.12** par l'or(I) initie l'addition nucléophile de l'oléfine de manière 5-*endo* et mène au cyclopropyl carbène d'or

[105] Utilisation de la fonction carbonyle d'un *tert*-butoxycarbonate pour piéger des intermédiaires de cycloisomérisations d'énynes : a) Lim, C.; Kang, J.-E.; L., J.-E.; Shin, S. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3539. b) Kang, J.-E.; Shin, S. *Synlett*, **2006**, *2006*, 717.

[106] Buzas, A.K.; Istrate, F.M; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2007**, *46*, 1141.

2.13. Ce dernier peut être vu comme le carbocation délocalisé **2.14** qui conduit au cyclopentène **2.15** après l'addition intermoléculaire d'un nucléophile. Cette dernière étape est diastéréosélective.

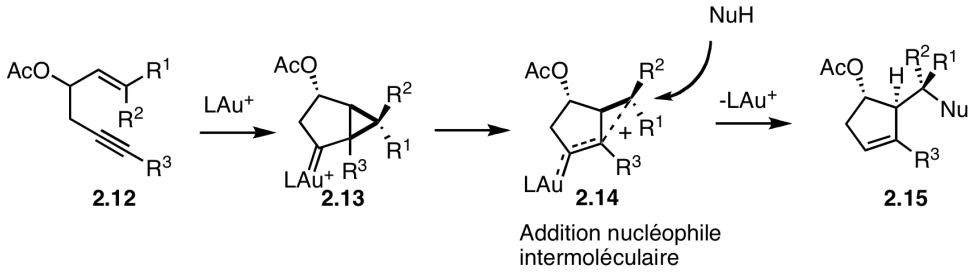


Schéma 16 : Mécanisme de la réaction d'alkoxycyclisation développée précédemment au laboratoire

Nous voulions développer une alternative à cette méthode qui inverserait la configuration du centre où s'additionne le nucléophile. Pour cela, un nucléophile intramoléculaire, présent sur le substituant R^3, était une solution potentielle.

L'énynamide 1,5 **2.16** a été envisagé comme type de substrat sur lequel la transformation désirée pourrait être effectuée. Dans ce cas, le groupe R^3 est un *tert*-butyloxycarbamate. Nous avons vu précédemment que ce type de fonction peut servir de nucléophile lors de réactions catalysées à l'or. L'activation de cet énynamide par un complexe d'or(I) pourrait fournir le cyclopropyl carbène d'or **2.17**. L'addition de la fonction carbonyle du *tert*-butoxycarbamate sur l'intermédiaire **2.18** mènerait alors à l'oxazinanone **2.19**. La configuration du centre où la nouvelle liaison C-O est formée serait inversée par rapport à celle du composé **2.15**.

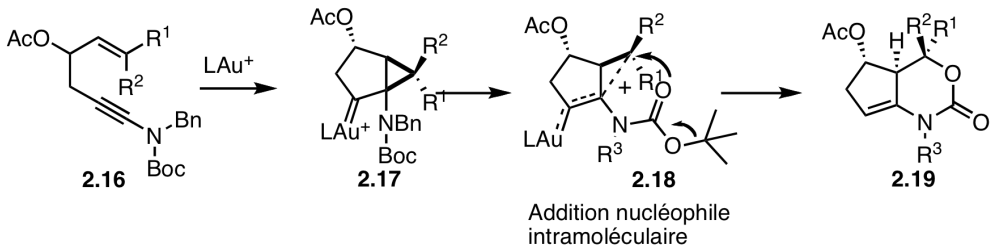


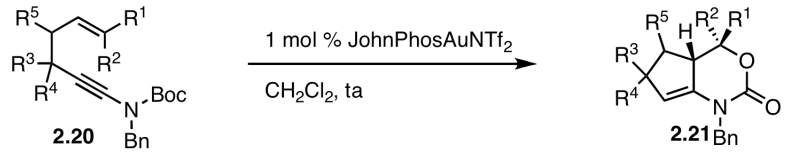
Schéma 17 : Nouvelle approche

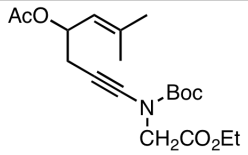
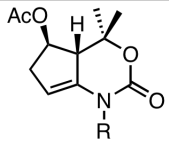
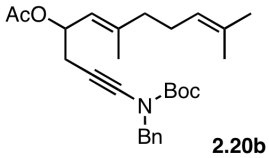
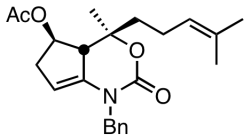
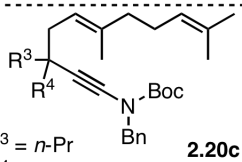
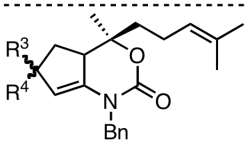
L'étude de cette approche a été rendue possible en utilisant la méthode développée pour avoir accès aux ynamides substitués par un *tert*-butoxycarbamate. Cette méthodologie a permis la synthèse d'une variété d'1,5-énynamides. L'optimisation de la réaction est décrite dans la publication suivante : "Istrate, F.; Buzas, A.K.; Le Goff, X.F.; Odabachian, Y.; Gagosz, F.; *J. Organomet. Chem.,* **2009**, 69, 515". Les oxazinanones ont pu être préparées avec des rendements satisfaisants par l'emploi de 1 mol % du complexe JohnPhosAuNTf$_2$ dans le dichlorométhane à température ambiante.

V.3 Etendue de la réaction :

Cette réaction a été appliquée à différents types d'énynamides. Plusieurs exemples de cette transformation sont présentés dans le tableau 3. Un certain nombre de substrats tels que les énynamides 1,5 **5.20f-g** n'ont pas permis d'obtenir les oxazinanones désirées (schéma 18).

Tableau 3 : Etendue de la réaction



Entrée	Substrat	Temps	Produit	Rendement
1	 **2.20a**	24h	 **2.21a**	65%[a]
2	 **2.20b**	2h40	 **2.21b**	63%
3	 R^3 = *n*-Pr, R^4 = H **2.20c**	22h	 dr = 1:1 **2.21c**	37%[a]
4	$R^3 = R^4 = -(CH_2)_4-$ **2.20d**	1h30	**2.21d**	25%[a]
5	$R^3 = R^4$ = Me **2.20e**	1h	**2.21e**	39%[a]

a) Le produit de départ a été préparé par le rédacteur de la thèse. La réaction catalysée à l'or a été réalisée par le Dr. Florin M. Istrate.

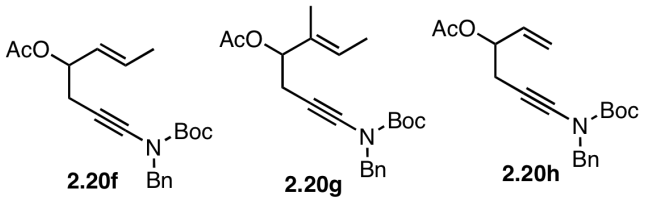


Schéma 18 : Substrats testés qui ne permettent pas la formation des oxazinanones correspondantes

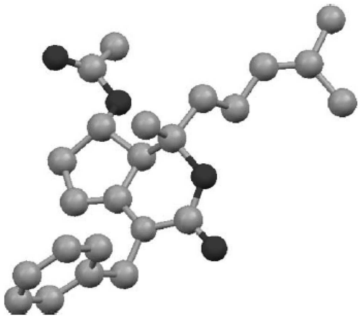
Cette réaction a permis la synthèse de quelques oxazinanones dans des conditions très douces. Dans la plupart des cas, les rendements sont modérés, mais le contrôle de la stérochimie est bon. Cependant, cette transformation possède des limitations importantes :

- concernant la fonction amide : la transformation ne tolère que des fonctionnalités telles qu'un groupe ester (entrée 1), ou un groupement benzyle (entrées 2-5). La suite des études a prouvée que cette réaction ne pouvait être effectuée avec une fonction ester que dans le cas du substrat **2.20a**.

- Pour le substituant R^5 : la présence d'une fonction acétate sur cette position semble essentielle. En sa présence, les rendements sont satisfaisants (entrées 1-2). Lorsque ce dernier est absent, et que des substituants sont présents en position R^3 et R^4, les rendements diminuent significativement (entrées 3-5).

- Pour la fonction alcène : elle doit nécessairement possèder deux substituants en position terminale (entrées 1-5). Par contre, les dérivés qui ne possèdent pas ces substituants ne permettent pas la transformation (**2.20f-h**). L'explication à ce phénomène réside dans la nécessité d'avoir des substituants R^1 et R^2 qui puissent favoriser le développement d'une charge positive sur l'atome de carbone qui les porte.

La configuration relative des centres stéréogéniques a pu être confirmée par les figures de diffraction aux rayons X de l'oxazinanone **2.21b**. Elles confirment notre hypothèse de départ, et montrent la configuration relative *cis* entre le groupement acétoxy, l'atome d'hydrogène en jonction de cycle, et la chaîne portée initialement en position trans sur l'alcène.



2.21b

Schéma 19 : Figures de diffraction aux rayons X des composés 5.23e **et** 5.23h

Les autres transformations réalisées dans le cadre de ce projet peuvent être trouvées dans la publication suivante : "Istrate, F.; Buzas, A.K.; Le Goff, X.F.; Odabachian, Y.; Gagosz, F.; *J. Organomet. Chem.,* **2009**, 69, 515."

V.4 Explication possible de la diastéréoselectivité :

Un modèle a été proposé pour justifier la diastéréoselectivité de cette réaction. En effet, un seul diastéréoisomère est généralement obervé. L'activation par l'or de la fonction alcyne du composé **2.22** peut conduire aux deux intermédiaires **2.23** et **2.25**. L'encombrement généré par les substituants R^1 et R^2 défavorise une position *pseudo*-axiale de la fonction acétoxy (**2.23**). Cette gêne est absente lorsque le groupement acétoxy se trouve en position *pseudo*-équatoriale (**2.25**). Cela explique la formation majoritaire des composés de type **2.26**.

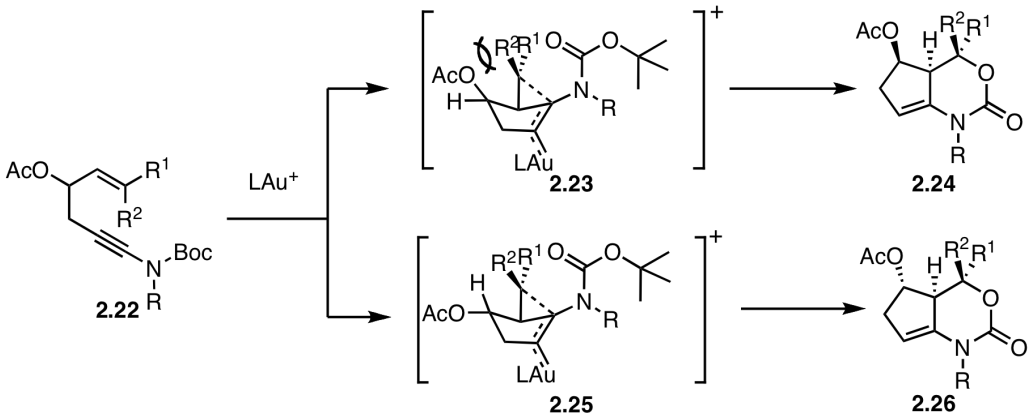


Schéma 20 : Explication de la diastéréoselectivité

La méthode décrite permet une synthèse d'oxazinanones fonctionnalisées bicycliques par un processus catalysé à l'or(I). Nous avons vu que cette synthèse utilise des conditions douces. Cependant, les substrats auxquels elle peut être appliquée sont limités. L'emploi d'une fonction carbamate comme nucléophile intramoléculaire sur un carbocation généré par une cycloisomérisation d'un ényne 1,5 n'est donc pas pleinement satisfaisant.

VI. Conclusions et perspectives :

Il a donc été possible de développer des méthodologies qui exploitent la nucléophilie de la fonction carbonyle d'un groupement *tert*-butoxycarbamate d'un ynamide dans des transformations catalysées à l'or(I). Des conditions pour réaliser un couplage catalysé au cuivre permettant d'obtenir ce type d'ynamides ont été également trouvées.

En utilisant ces ynamides comme substrats, deux projets ont été réalisés :

- La préparation d'oxazolones a été rendue possible par l'addition du groupement *tert*-butoxycarbamate sur l'alcyne activé par un métal électrophile. Cette méthodologie permet une synthèse d'oxazolones variées. Deux conditions ont été développées : l'une, qui emploie un complexe d'or est générale; la seconde, qui emploie un sel d'argent, se limite aux cas les plus favorables.

- La préparation d'oxazinanones a été réalisée par l'addition du groupement *tert*-butoxycarbamate sur un intermédiaire de cycloisomérisation d'énynes 1,5. Il a ainsi été possible de préparer quelques oxazinanones. Cependant, les rendements de cette réaction sont modestes, et les limitations sont importantes.

Plusieurs ouvertures sont possibles à partir de ces deux transformations. Ainsi, en modifiant légèrement les conditions de formation des oxazolones, il serait possible de modifier les produits.

- L'ajout de N-iodosuccinimide dans la réaction pourrait permettre de remplacer l'étape de protodémétallation par une iododémétallation. L'oxazolone ainsi obtenue pourrait être engagée par la suite dans des couplages de Suzuki (Schéma 17, eq. 1).
- Ajouter du Selectfluor au milieu pourrait oxyder le vinyl or(I) intermédiaire **2.16** en vinyl or(III)[32]. Ce dernier pourrait alors effectuer un couplage croisé avec un acide boronique (Schéma 17, eq. 2).

- Le vinyl or(III) pourrait également être utilisé dans une réaction d'arylation[107] (Schéma 17, eq. 3).

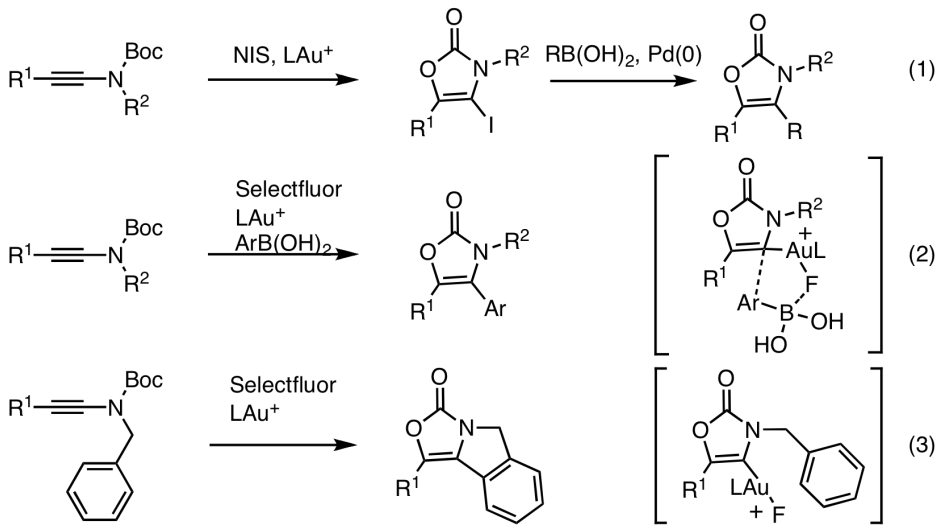


Schéma 21 : Perspectives.

Les piègeages intramoléculaires de l'intermédiaire des cycloisomérisations d'énynes 1,5 ont été par la suite étendus par Sebastian Bohringer dans le cadre de son stage de Master[108]. Dans ce cas, le nucléophile intramoléculaire est un alcène (Schéma 22, éq. 1), et le carbocation généré est également piégé par un nucléophile externe. Cette méthodologie permet un accès rapide à des composés bicycliques.

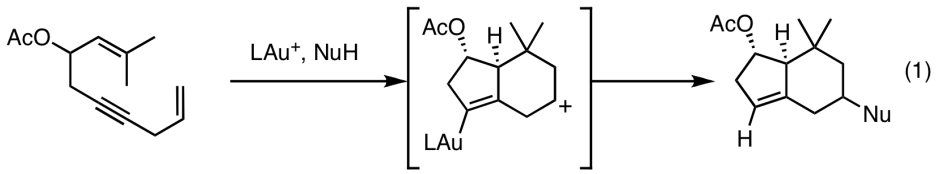


Schéma 22 : Piégeage du carbocation par une oléfine

[107] Cette approche a été utilisée lors de la cyclisation d'ester *tert*-butylique sur des allènes, permettant d'avoir accès à des structures polycycliques complexes : Hopkinson, M.N.; Tessier, A.; Salisbury, A.; Giuffredi, G.T.; Combettes,L.E.; Gee, E.D.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.,* **2010**, *16*, 4739.
[108] Bohringer, S.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2617.

Il serait également possible d'imaginer d'autres types de piégeages du carbocation intermédiaire pour développer de nouvelles cascades. Ainsi on pourrait :

- Utiliser un allène (éq. 2), ce qui permettrait la formation intermédiaire d'un carbocation allylique, qui pourrait être piégé par le sorbol. Une réaction supplémentaire de Diels-Alder permettrait la création de quatre cycles en une étape.

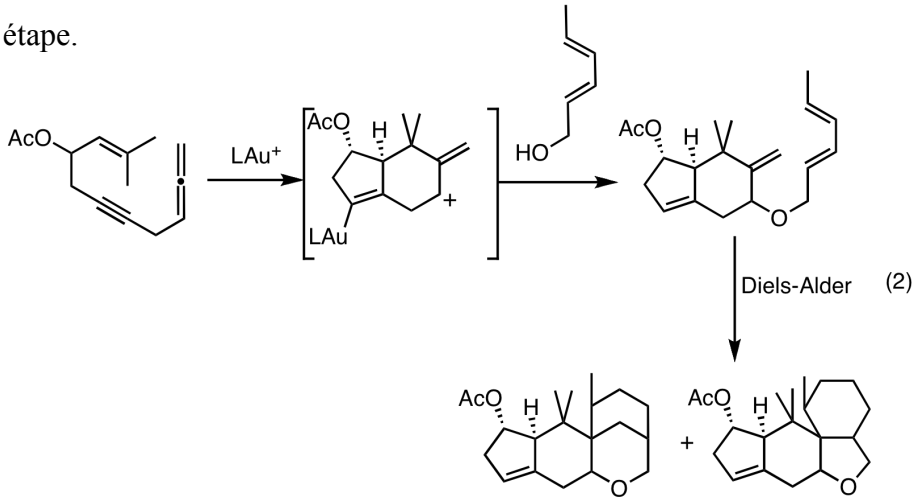


Schéma 14 : Piégeage du carbocation par un allène

- utiliser un ynamide (éq. 3) : le piégeage nucléophile du carbocation intermédiaire par l'ynamide produirait un cétènimminium intermédiaire. Le noyau aromatique s'additionnerait sur celui-ci pour former un tétracycle carboné.

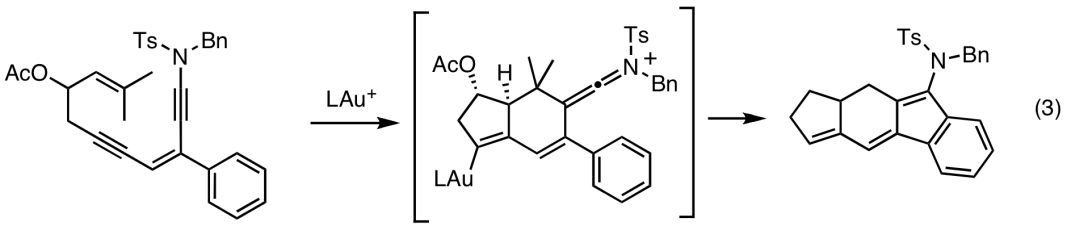


Schéma 15 : Piégeage par un ynamide

Chapitre 3 : Formations de dihydroquinoléines et d'indoles catalysées à l'or (I) :

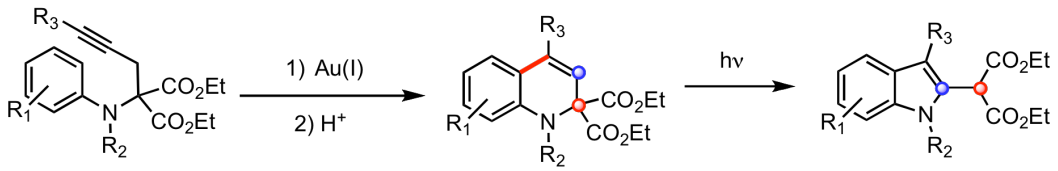
Ces résultats ont fait l'objet d'une publication. Seules les expériences réalisés par l'auteur de la thèse seront présentés.

Gold(I)-catalyzed formation of diydroquinolines and indoles from N-aminophenyl propargyl malonates.

Gronnier, C.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Chem. Commun*, **2011**, *47*, 218.

I. Introduction :

Ce chapitre présente des synthèses de dihydroquinoléines et d'indoles catalysées à l'or(I), à partir de N-aminophényl propargyl malonates. Les dihydroquinoléines sont des molécules pouvant présenter un intérêt biologique[109].



La première partie de ce chapitre est une introduction générale sur les réactions d'hydroarylations. Ensuite, les cas plus spécifiques des réactions d'hydroarylations intermoléculaires et intramoléculaires d'alcynes catalysées à l'or seront présentés successivement. Finalement, la synthèse de dérivés de quinoléines et d'indoles développée au laboratoire sera explicitée.

[109] Nio, Y.; Ohmori, H.; Hirahara, B.; Sasaki, S.; Takamura, M.; Tamura, K. *Anticancer drugs*, **1997**, *8*, 686.

II. Les réactions d'hydroarylations :

La fonctionnalisation directe de liaison C-H est un des enjeux majeurs de la chimie organique. La réaction d'hydroarylation d'alcyne, qui copermet de transformer une liaison C-H d'un noyau aromatique en liaison C-C, en est un exemple particulièrement attractif, car elle n'utilise pas de dérivés halogénés ou d'autres groupes activants.

Réalisée de manière intramoléculaire, la réaction d'hydroarylation d'alcyne permet une synthèse efficace de dérivés du styrène. En version intramoléculaire, des composés aromatiques polycyliques sont obtenus.

Deux mécanismes d'hydroarylation métallocatalysée sont possibles[110] (schéma 1) :

- la voie 1 implique l'activation électrophile de l'alcyne **3.1**, suivie de l'addition nucléophile de type Friedel-Crafts du noyau aromatique pour former **3.3**, qui subit ensuite une protodémétallation menant au styrène **3.4**.
- dans la voie 2, une activation directe de la liaison C-H de l'aromatique forme la liaison C-[M] de **3.6**. Ensuite, une carbométallation fournit le vinyl métal **3.7**. Une élimination réductrice produit finalement le styrène **3.8**.

Les deux voies sont complémentaires, car elles permettent d'obtenir les isomères Z et E de l'alcène.

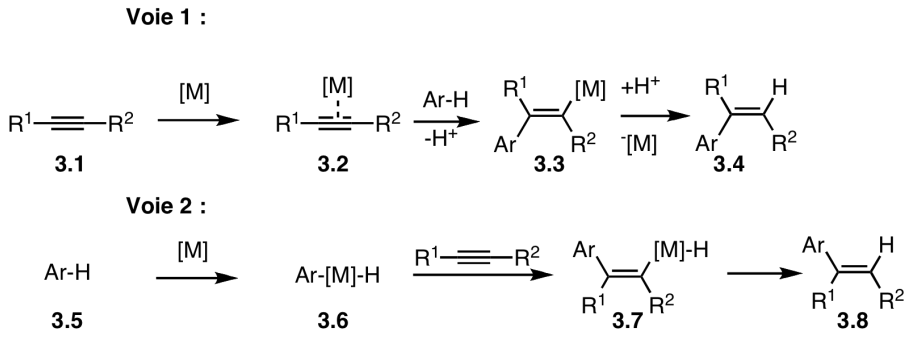


Schéma 1 : Mécanismes d'hydroarylations métallocatalysées

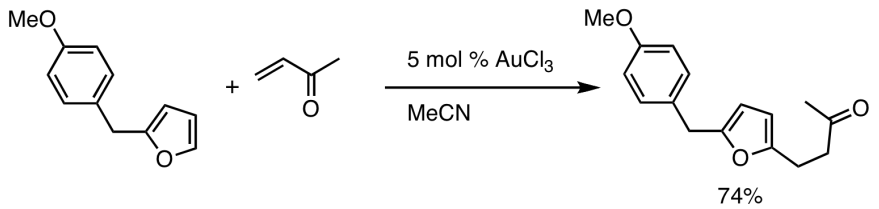
[110] Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.,* **2009**, 1111

Les autres alternatives à ces réactions sont principalement les réactions de Heck[111] et les réactions de Friedel-Craft[112].

Dans la prochaine partie, les réactions d'hydroarylation d'alcynes activés par l'or seront présentées. De nombreux autres métaux électrophiles comme le palladium[113], le ruthénium[114], le gallium[115], le mercure[116], le platine[117], le fer[118] ou encore le cuivre[119] peuvent également permettre d'effectuer ce type de transformations.

III. Hydroarylations intermoléculaires d'alcynes catalysées à l'or :

Le développement massif des réactions d'hydroarylation catalysées à l'or a été initié par Hashmi et son équipe dans les années 2000. Les réactions décrites par ce groupe permettent l'addition d'indoles et de furanes sur des dérivés d'éthyle méthyle cétone[120] (voir équation 1). Par la suite de nombreuses équipes ont développé des méthodes d'additions de noyaux aromatiques sur des fonctions alcynes.



(1)

[111] a) Thalji, R.K.; Ahrendt, K.A.; Bergman, R.G.; ELlman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9692; b) Boele, M.D.K.; van Stridonck, G.P.F.; de Vries, A.H.M.; Kramer, P.C.J.; de Vies, J.G.; Leeuwen, P.W.N.M. *J. Am. Chem. Soc.,* **2002**, *124*, 1586; c) Baran, P.S.; Corey, E.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7904.
[112] des sources électrophiles d'iode : Yao, T.; Campo, M.A.; Larock, R.C. *Org. Lett.,* **2004**, *6*, 2677.
[113] a) Tsuchimoto, T.; Maeda, T.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Chem. Commun.*, **2000**, 1573; b) Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.,* **2000**, *65*, 7516; c) Jia, C.; Piao, D.; Oyamada, J.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Science*, **2000**, *287*, 1992.
[114] a) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Katamani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature*, **1993**, *366*, 529; b) Youn, S.W.; Pastine, S.J.; Sames, D. *Org. Lett.,* **2004**, *6*, 581.
[115] Inoue, H.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1414.
[116] Nishizawa, M.; Takao, H.; Yadav, V.K.; Imigawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.*, **2004**, *5*, 4563.
[117] Pastine, S.J.; Youn, S.W.; Sames, D. *Org. Lett.,* **2003**, *5*, 1055;
[118] Li, R.; Wang, S.R.; Lu, W. *Org. Lett.,* **2007**, 9, 2219.
[119] Williamson, N.M.; Ward, A.D. *Tetrahedron,* **2005**, *61*, 155.
[120] a) Hashmi, A.S.K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2285; b) Hashmi, A.S.K.; Grundl, L. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6231.

Le produit des réactions d'hydroarylation d'alcyne dépend fortement de la nature du catalyseur (schéma 2):

- L'or(III) [121] permet la diaddition d'un noyau aromatique riche tel que l'indole **3.9a** sur l'alcyne **9.10a**. Ce catalyseur fournit ainsi le produit **3.11**. L'or(III) active suffisamment l'oléfine, produit de monoaddition, pour qu'une nouvelle molécule d'indole **3.9a** s'additionne sur celle-ci.

- L'or(I)[122] permet d'arrêter la réaction à la monoaddition du furane **3.9b** sur l'alcyne et d'obtenir l'oléfine **3.12a**.

- Dans le cas d'un noyau aromatique moins riche tel que **3.13** la réaction d'hydroarylation de l'alcyne **3.10b** s'arrête à la monoaddition. Les conditions nécessaires à l'obtention du composé **3.14** sont plus dures que précédemment : l'utilisation d'un catalyseur plus électrophile, et une hausse de la température sont nécessaires.

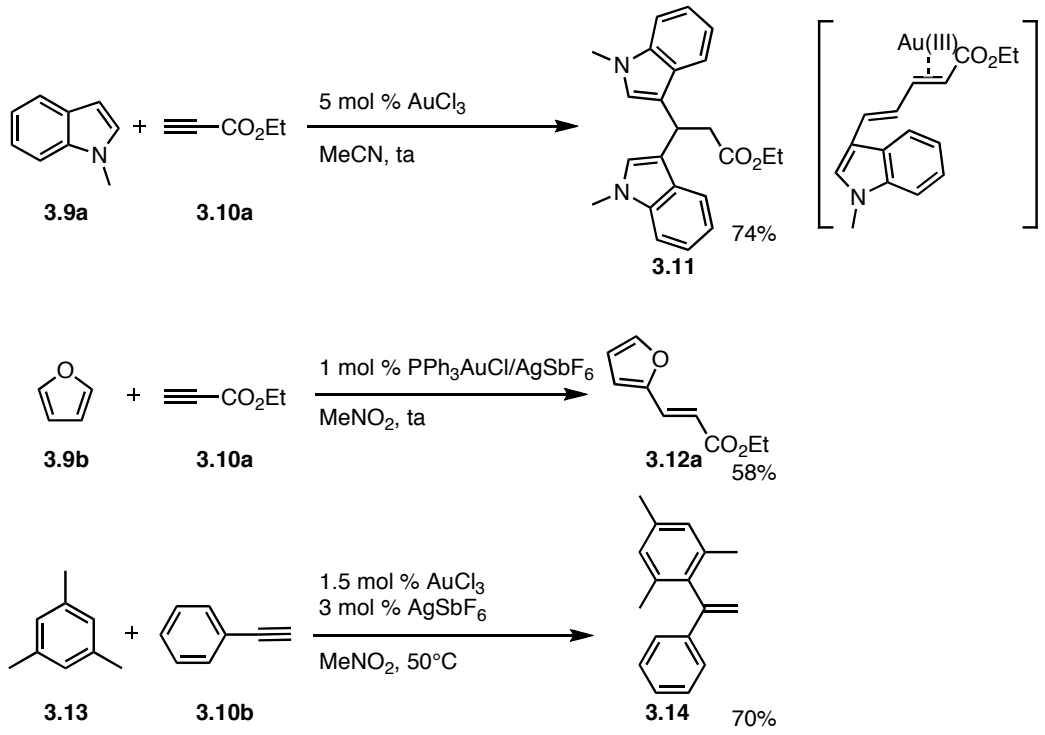


Schéma 2 : Hydroarylations intermoléculaires catalysées à l'or

[121] Li, Z.; Shi, Z.; He, C.J. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 5049.
[122] a) Reetz, M.T.; Sommer, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485; b) Shi, Z.; He, C.J. *J. Org. Chem.,* **2004**, *69*, 3669.

La régiosélectivité de ces réactions d'hydroarylations est totale dans le cas d'alcynes terminaux ou de dérivés de propiolate. Par contre, si la fonction alcyne est disubstituée, la réaction n'est pas régiosélective.

IV. Hydroarylations intramoléculaires d'alcynes catalysées à l'or :

IV.1 Exemples d'hydroarylations intramoléculaires :

Les réactions d'hydroarylation intramoléculaire permettent la synthèse de polycycles aromatiques. Il est possible d'effectuer des cyclisations selon différents modes : 5-*exo*, 6-*endo*, 6-*exo*, 7-*exo* et 8-*endo*.

L'utilisation du substrat **3.15** permet sélectivement une cyclisation selon un mode 6-*endo*[123], et le produit d'une cyclisation 5-*exo* n'est pas observé. Il est alors possible de synthétiser des cycles aromatiques comme le phénantrène **3.16**, le chromène **3.18**, la coumarine **3.20**, ou la dihydroquinoléine **3.22** (schéma 4).

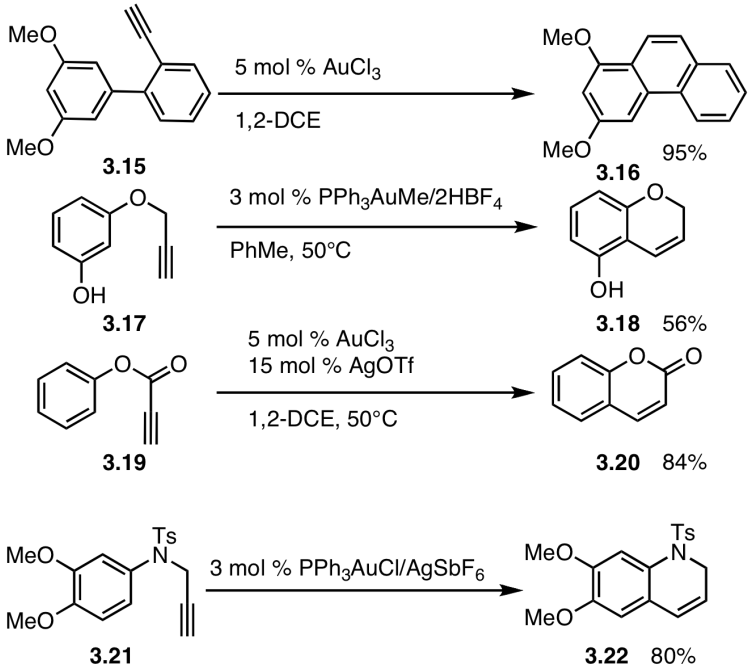


Schéma 4 : Synthèses de phénantrènes, de chromènes, de coumarines et de dihydroquinoléines

[123] a) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 4556; b) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.*, **2007**, *64*, 3669; c) Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3155; d) Menon, R.S.; Findlay, A.D.; Bissember, A.C.; Banwell, M.G. *J. Org. Chem.*, **2009**, *39*, 4762.

Lorsque l'on augmente la longueur de la chaîne carbonée entre l'alcyne et l'aromatique les résultats observés sont différents : des cyclisations selon un mode 6-*exo*[124] sont accessibles avec un noyau indole **3.23** comme nucléophile et fournissent le polycycle **3.24** (schéma 5).

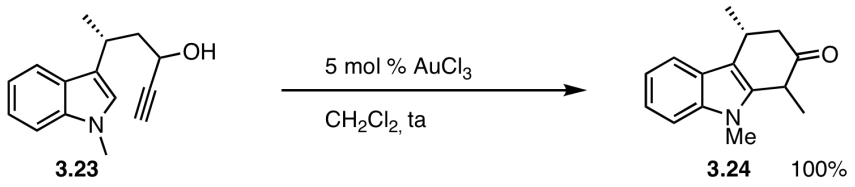


Schéma 5 : Cyclisation de type 6-*exo*

Avec un chaînon supplémentaire, une cyclisation sélective de type 7-*exo* ou 8-*endo* est obtenue en fonction de la nature catalyseur (schéma 6). A partir du substrat **3.25**, l'utilisation d'un catalyseur d'or(III) permet de former exclusivement le composé **3.26** (8-*endo*), alors qu'avec un complexe d'or(I) le produit **3.27** (7-*exo*) est obtenu.

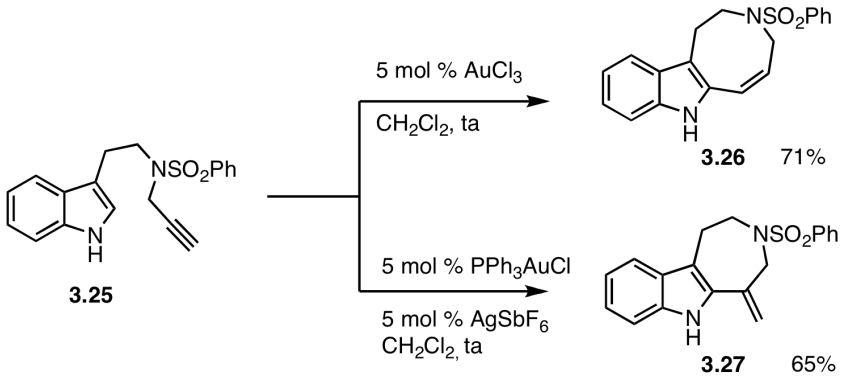


Schéma 6 : Différence de réactivité en fonction du degré d'oxydation du catalyseur employé.

[124] Ferrer, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1105.

IV.2 Mécanismes de la réaction d'hydroarylation :

Trois voies différentes ont été proposées pour le mécanisme d'hydrorylation d'alcynes suivant un mode 6-*endo* (schéma 7) :

- la voie A consiste en une réaction de type Friedel-Crafts sur l'alcyne **3.28** activé par l'or.
- la voie B fait intervenir un cyclopropyl carbène d'or intermédiaire **3.30**, qui se réarrange pour donner le produit **3.32**.
- la voie C implique la formation intermédiaire d'un vinylidène d'or **3.31**.

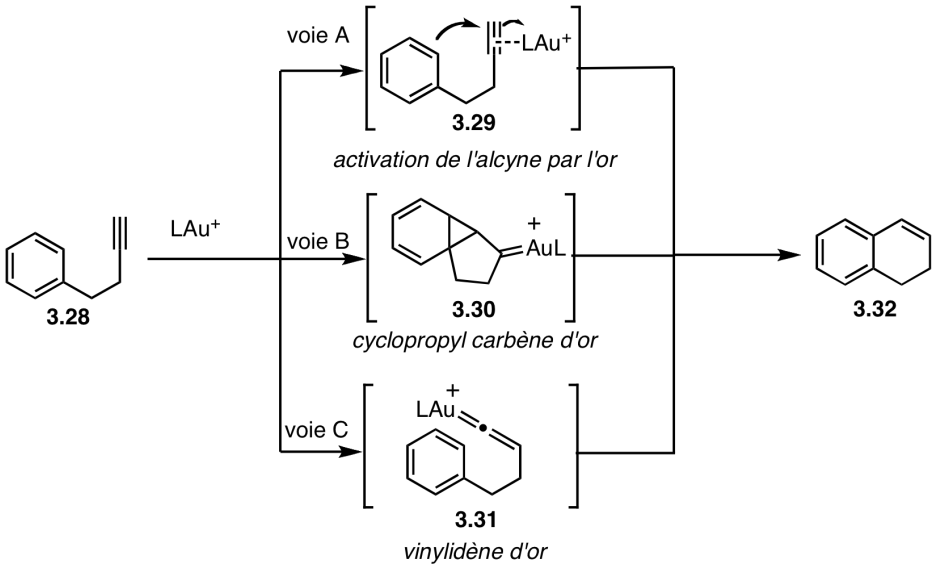


Schéma 7 : Différents intermédiaires possibles dans les réactions d'hydroarylations d'alcynes de type 6-*endo*

Le mécanisme d'hydroarylation suivant les voies A et B a été supporté par des calculs réalisés par Echavarren et son équipe dans le cas des réactions d'hydroarylation réalisées au platine(II) sur le substrat **3.33** (schéma 8)[123c]. Le platine(II) fait intervenir des mécanismes similaires à ceux rencontrés dans le cas de l'or(I).

La voie A fait intervenir une énergie d'activation de 13.1 kcal/mol pour accéder à l'intermédiaire **TS_1** de la réaction de type Friedel-Crafts. L'intermédiaire **3.34** est ensuite formé directement, et la perte d'un proton suivi d'une démétallation conduit au produit désiré.

Dans la voie B, la formation de l'intermédiaire **TS_2** nécessite une énergie d'activation de 14.7 kcal/mol. Le cyclopropyl carbène de platine **3.35** résulte de cet état de transition. Un second état de transition **TS_3** permet d'accéder à l'intermédiaire **3.34**.

Ainsi, les voies A et B ont des énergies d'activation comparables. Aucune des deux voies ne peut être négligée lors des réactions d'hydroarylation d'alcyne.

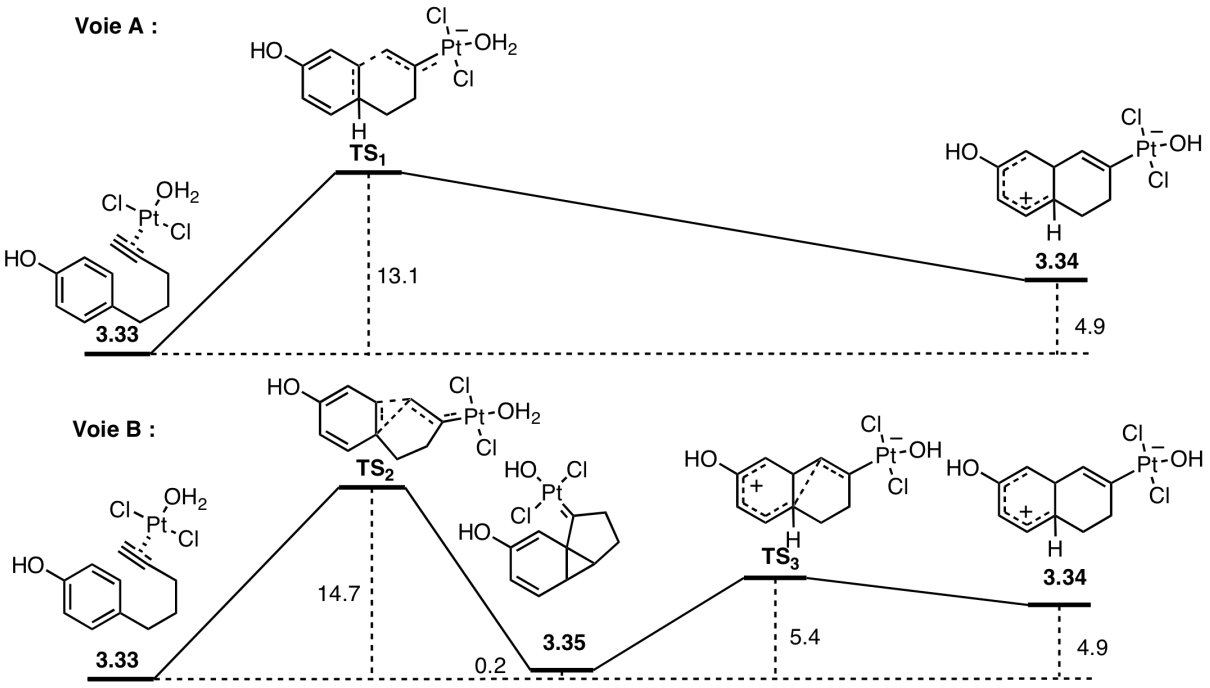


Schéma 8 : Mécanismes possibles pour les cyclisations de type 6-*endo*

On trouve la preuve de la voie C dans la réaction d'hydroarylation de l'alcyne bromé **3.36**[123a] (schéma 9). En effet, en présence d'un catalyseur d'or le bromoalcyne **3.36** est converti en 9-bromophénantrène **3.37**. La formation de ce produit s'explique par la migration [1,2] de l'atome de brome qui permet la formation duvinylidène d'or intermédiaire **3.38**.

Il faut noter que l'utilisation d'un autre catalyseur électrophile comme $InCl_3$ ne permet que la formation des 10-bromophénantrènes **3.39**, suivant une réaction de type Friedel-Crafts sur l'alcyne bromé **3.36** activé par l'indium(III).

Gevorgyan et son équipe ont montré que le passage par la voie C n'est en général pas favorisé. En effet, la formation d'un vinylidène intermédiaire d'or nécessite le passage par un état de transition haut en énergie[125].

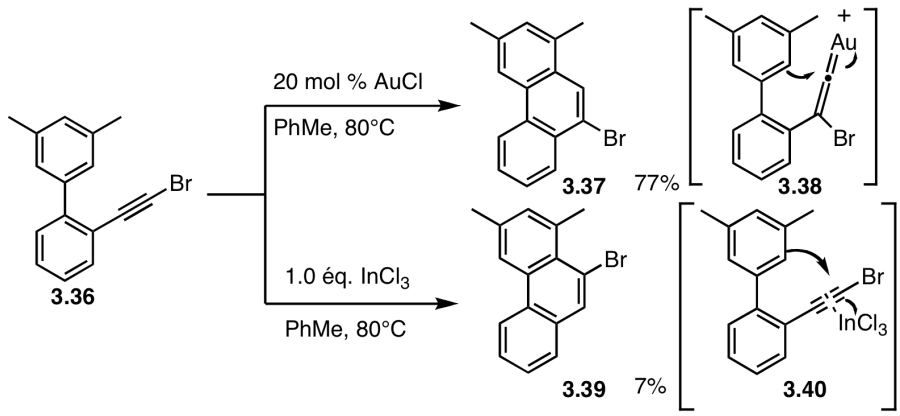


Schéma 9 : Exemples de cyclisation de type 6-endo impliquant un intermédiaire de type vinylidène d'or

Malgré le nombre de réactions d'hydroarylation catalysées par l'or déjà décrites dans la littérature, seules quelques cyclisations de types 6-*exo* ont été rapportées. La synthèse de dihydroquinoléines développée dans le cadre de ce travail de thèse en est un exemple.

[125] Cas de la cyclisation de l'atome d'azote d'une pyridine sur un alcyne catalysé à l'or : Xia, Y.; Dudnik, A.S.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5538.

V. Synthèses de dihydroquinoléines et d'indoles catalysées à l'or(I) :

V.1 Origine du projet :

Nous avons vu que la catalyse à l'or permettait d'effectuer des cyclisations de type 6-*endo* dans le cas d'hydroarylations intramoléculaires, mais très peu d'exemples de réactions qui impliquent un mode de cyclisation 6-*exo*, ont été rapportées. En dehors de la cyclisation de **3.23**, facilitée par le nucléophile qui est un noyau aromatique riche, aucun exemple catalysé à l'or n'existait lorsque notre étude a été menée (schéma 10).

Il nous a paru utile d'essayer de trouver des conditions pour essayer de réaliser ce genre de transformation avec un noyau aromatique moins riche. L'objectif était de permettre la synthèse de dérivé de tétrahydroquinoléines portant un groupe *exo*-méthylène. Pour cela il fallait nécessairement partir de dérivés de N-butylanilines.

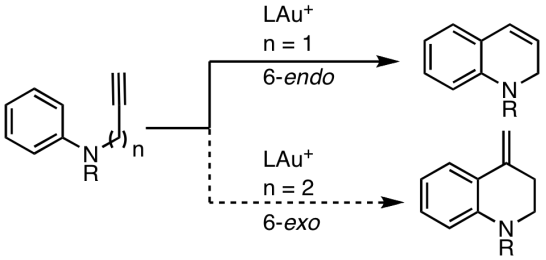


Schéma 10 : Approche synthétique des dihydroquinolines par catalyse à l'or

V.2 Etudes préliminaires :

Afin de maximiser les chances de succès de ce type de cyclisation, nous avons effectué les premiers essais sur le composé **3.41**. En effet celui-ci possède un noyau aromatique riche, car substitué par un atome d'azote qui ne comporte aucun groupement électroattracteur. Ensuite les deux fonctions esters permettent de rapprocher la fonction alcyne du noyau aromatique par un effet Thorpe-Ingold. La fonction alcyne terminal est conservée, sa polarisation favorise une cyclisation de type 6-*exo* au détriment d'une cyclisation selon un mode 7-*endo*. Quand le complexe d'or XPhosAu(NCMe)SbF_6 est utilisé au reflux du nitrométhane, un mélange de la tétrahydroquinoléine **3.42**, et de la dihydroquinoléine **3.43** est

obtenu dans un ratio 2:1[126]. D'autres essais réalisés par Colombe Gronnier durant son stage de Master n'ont pas permis de trouver de meilleures conditions de réaction (schéma 11).

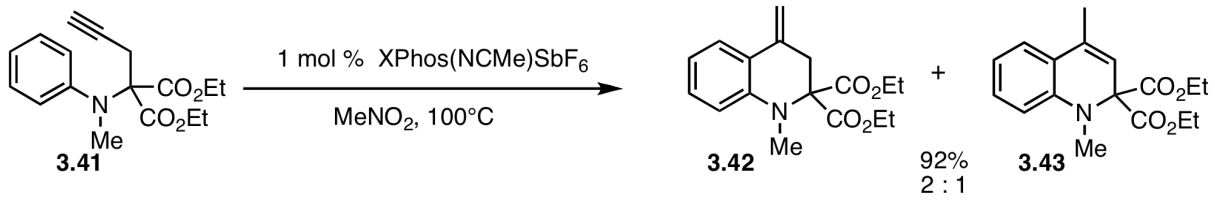
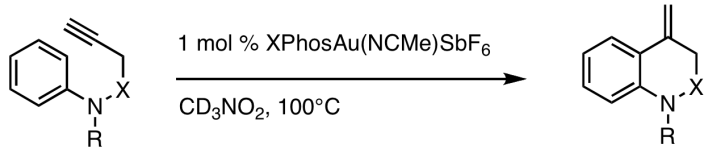


Schéma 11 : Conditions optimisées

Encouragés par le résultat obtenu, le composé de départ a alors été modifié afin d'étudier l'étendue de la réaction. Tous ces substrats conservent le motif *N*-butynyl aniline et ont été testés dans les conditions adéquates (tableau 2). Le substrat **3.44a**, qui possède un groupe électroattracteur sur l'atome azote, et sans groupes esters, ne permet pas d'observer la formation de la tétrahydroquinoléine **3.45a** (entrée 1). En l'absence des fonctions esters (substrat **3.44b**), le produit **3.45b** est formé avec un faible rendement (entrée 2). De même, lorsque les fonctions esters sont remplacées par deux groupements acétoxyméthyles (substrat **3.44c**), la réaction est très lente et le produit **3.45c** n'est obtenu qu'avec un faible rendement. Ainsi, le groupement électrodonneur sur l'atome d'azote est indispensable pour augmenter la nucléophilie du noyau aromatique et les groupes esters sont également nécessaires car ils induisent un effet Thorpe-Ingold et un effet électroattracteur.

Tableau 1 : Optimisation du substrat



Entrée	Substrat	R	X	Produit	Temps	Rendement RMN (%)
1	**3.44a**	Ts	CH_2	**3.45a**	18 h	0%
2	**3.44b**	Me	CH_2	**3.45b**	18 h	11%
3	**3.44c**	Me	$C(CH_2OAc)_2$	**3.45c**	24 h	52%
4	**3.41**	Me	$C(CO_2Me)_2$	**3.42**	3 h	97%[a]

a) 0.5 mol % de catalyseur

Afin d'éviter d'obtenir un mélange des deux dérivés de quinoléines **3.42** et **3.43**, deux solutions existent. Chacune permet d'obtenir un des deux produits sélectivement :

[126] Il est possible de faire évoluer ce ratio en laissant la réaction se prolonger, voir : Hashmi, A.S.K.; Frey, W.; Bats, J.W. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348,* 709.

- l'exométhylène tétrahydroquinoléine **3.42** peut être obtenue en diminuant la quantité de catalyseur (0.5 mol %) avec un rendement de 97%.
- le mélange des quinoléines **3.42** et **3.43** peut être converti en dihydroquinoléine **3.43** par un simple traitement avec de l'acide *para*-toluènesulfonique.

Par hasard, le produit **3.43** a été laissé en solution dans du chloroforme deutéré en présence de la lumière du soleil. Après une semaine, le contenu du tube a été analysé en RMN, le composé **3.43** s'était alors converti en indole **3.46** (schéma 12). Cette réaction est très surprenante, et très peu d'exemples d'ouverture électrocyclique de dihydroquinoléines ont été rapportés dans la littérature.

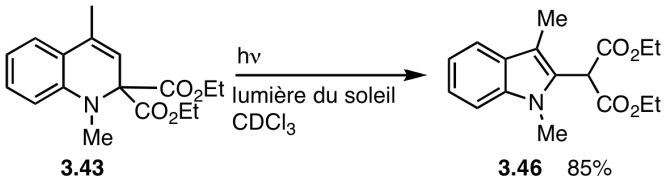


Schéma 12 : Réarrangement en indole

Les études préliminaires sur un substrat modèle ont démontré l'intérêt de ce type de cyclisation pour potentiellement synthétiser des *exo*-méthylène tétrahydroquinoléines, des dihydroquinoléines ou des indoles. Toutefois, l'étude de l'étendue de la réaction et la facilité d'accès aux *N*-butylanilines ont ensuite été étudiées.

V.3 Synthèse des *N*-aminophényl propargyl malonates :

Deux voies de synthèse ont été utilisées pour préparer les produits de départ, en fonction des dérivés disponibles commercialement (schéma 13) :

- dans la voie A, la condensation de la *N*-méthyl aniline **3.47** sur le diéthyl bromomalonate forme la *N*-méthyl aniline malonate **3.48**. La propargylation de ce dernier conduit au substrat de départ **3.49**.
- la voie B implique la condensation de l'aniline **3.50** sur le diéthylcétomalonate, qui forme intermédiairement l'imine **3.51**. L'addition consécutive d'un organomagnésien génère l'intermédiaire **3.48.** Sa propargylation fournit le substrat **3.49**.

Ces deux voies permettent une synthèse rapide des *N*-Aryl propargyl malonates, avec des rendements compris entre 11 et 50%.

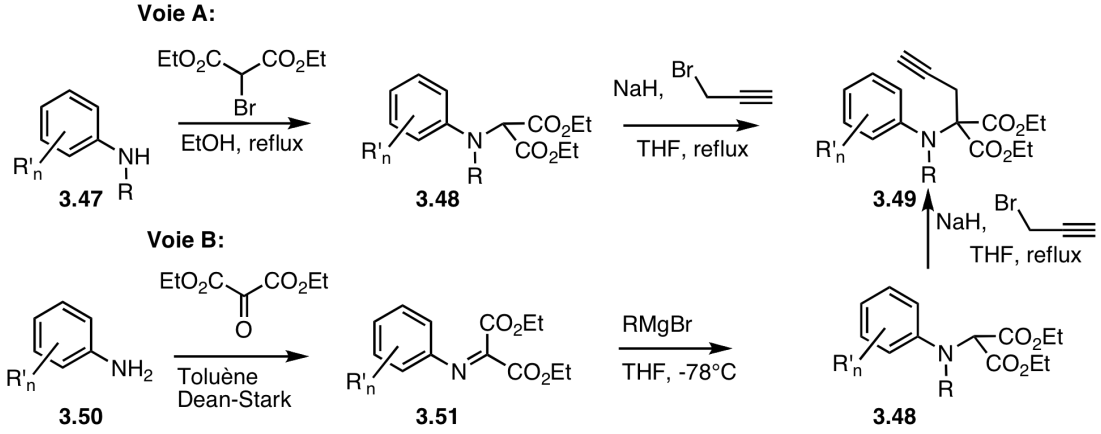


Schéma 13 : Préparation des substrats de départ

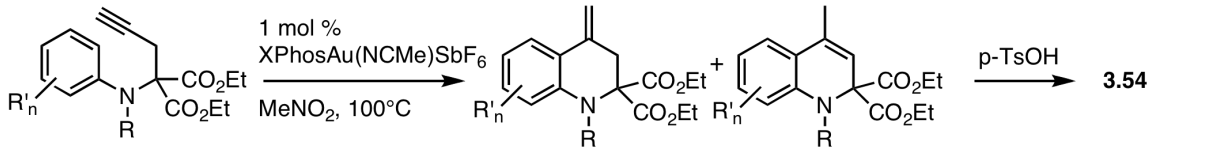
V.4 Etendue de la réaction :

Les deux voies de synthèse des précurseurs de catalyse présentées précédemment ont permis d'obtenir une large gamme de *N*-aminophényl propargyl malonates. Les résultats des réactions de cyclisation, dans les conditions de catalyse préalablement définies sont décrits dans le tableau 3.

L'hydroarylation des substrats **3.52c-g** fournit les *exo*-méthylènes tétrahydroquinoléines **3.53c-g**. Les substrats **3.52a-b** donnent des mélanges des deux isomères **3.53a-b** et **3.54a-b**. Lorsque le substrat possède un noyau aromatique riche (**3.52h**), seule la dihydroquinoléine **3.54h** est obtenue. Cela peut s'expliquer par l'isomérisation *in situ* de la fonction *exo*-méthylène. Dans ce cas, l'oléfine est alors plus riche, et peu être plus facilement activée par le complexe d'or(I).

La réaction conserve son efficacité lorsque l'on remplace le groupe méthyle sur l'atome d'azote par un groupement cycloalkyle (entrées 1-2). La réaction tolère également un grand nombre de fonctionnalités sur le noyau aromatique, qu'il s'agisse de groupes donneurs (entrées 3, 8) ou d'halogènes (entrées 4-7). La réaction tolère également des substituants en position méta (entrée 7). La réaction est aussi rapide et efficace que précédemment. Dans certains cas, des substituants en position ortho sont permis (entrées 1-2, 7).

Tableau 2 : Résultats de synthèses de dihydroquinoléines



Entrée	Substrat	Temps	ratio : 3.53:3.54	Produit	Rendement (%)
1	n = 1 **3.52a**	18 h	1.1:1	**3.54a**	99%
2	n = 2 **3.52b**	30 min	2:1	**3.54b**	94%
3	R = OMe **3.52c**	50 min	1:0	**3.54c**	95%
4	R = F **3.52d**	18 h	1:0	**3.54d**	84%
5	R = Cl **3.52e**	7 h	1:0	**3.54e**	85%
6	R = I **3.52f**	40 min	1:0	**3.54f**	97%
7	**3.52g**	1.5 h	1:0	**3.53g**	88%
8	**3.52h**	20 min	0:1	**3.54h**	53%

La transformation n'est pas limitée à l'utilisation d'un alcyne terminal. Celle-ci peut-être appliquée avec la même efficacité à l'alcyne substitué **3.52i**, qui permet d'obtenir l'exométhylène tétrahydroquinoléine **3.53i**. Cette réaction montre que l'addition du noyau aromatique sur l'alcyne activé par l'or s'effectue selon un mode *anti*. Le composé **3.53i** peut ensuite être isomérisé en dihydroquinoléine **3.54i** en présence d'un acide.

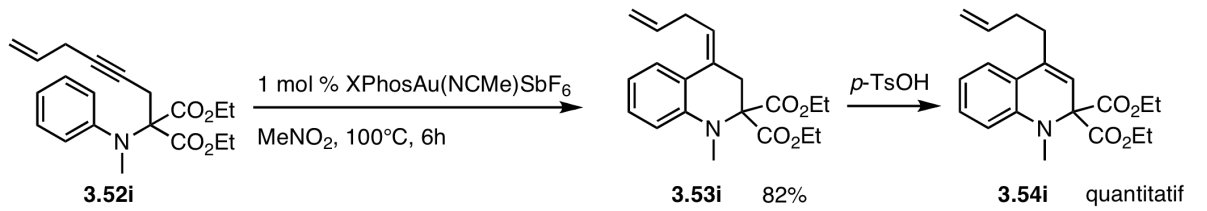


Schéma 14 : Formation d'une dihydroquinoléine avec un alcyne substitué

D'autres résultats ont été obtenus par Colombe Gronnier lors de son stage de Master. Ces résultats concernent en particulier l'influence d'un substituant en position *méta*. Ils sont inclus dans la publication suivante : "Gronnier, C.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Chem. Commun*, **2011**, *47*, 218". Cette publication se retrouve également en annexe de cette thèse.

V.5 Mécanisme de la réaction :

Les études qui concernent l'influence de la substitution de la position *méta* ont montré que la sélectivité était mauvaise quelle que soit la nature électronique de ce substituant.

Comme présenté précédemment dans le cas des cyclisations suivant un mode 6-*endo*, deux mécanismes sont possibles. L'un fait intervenir une réaction de type Friedel-Crafts sur l'alcyne **3.41** activé par l'or(I) (voie A, schéma 16), et le second fait appel à un cyclopropyl carbène d'or intermédiaire **3.59** (voie B). Cependant, dans le cas de la voie A, la nature électronique du substituant en position *méta* devrait influer sur la sélectivité de la réaction. Cette absence de sélectivité semble indiquer que le mécanisme de cette réaction d'hydroarylation suit la voie B.

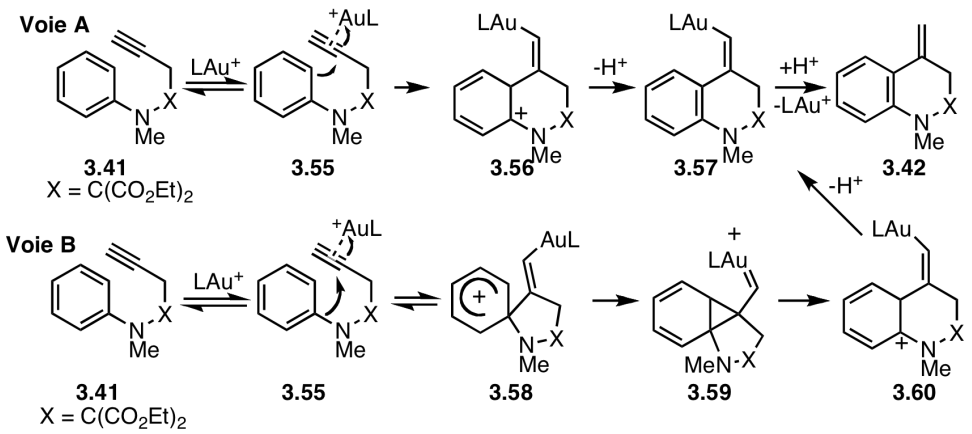
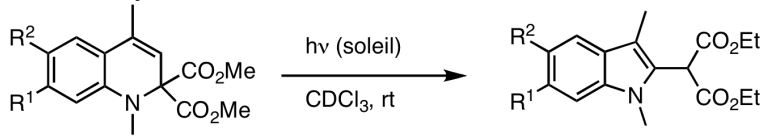


Schéma 16 : Propositions de mécanismes.

V.6 Formation des indoles :

Les dihydroquinoléines obtenues ont été engagées dans les conditions de réarrangement en indoles (tableau 3). Ce processus rare permet un accès rapide à des indoles fonctionalisés. Peu d'ouvertures électrocycliques de dihydroquinoléines[127] sont connues. Cette contraction de cycle permet d'obtenir des indoles avec de bons rendements (67-88%). Elle peut être appliquée aux dihydroquinoléines quelle que soit la nature électronique de ses substituants.

Tableau 3 : Synthèses d'indoles



Entrée	Substrat	R^1	R^2	Produit	Rendement (%)
1	**3.43**	H	H	**3.45**	85%
2	**3.54c**	H	OMe	**3.61c**	88%
3	**3.54d**	H	F	**3.61d**	82%
4	**3.54e**	H	Cl	**3.61e**	67%
5	**3.54h**	$-OCH_2O-$		**3.61h**	88%

Le mécanisme proposé pour cette nouvelle synthèse d'indoles est le suivant (schéma 17) : l'ouverture électrocyclique du composé **3.43** fournit l'accepteur de Michael **3.62**. La cyclisation de l'atome d'azote sur cet accepteur produit le zwitterion **3.63**. Le réarrangement de ce dernier conduit à l'indole **3.45**

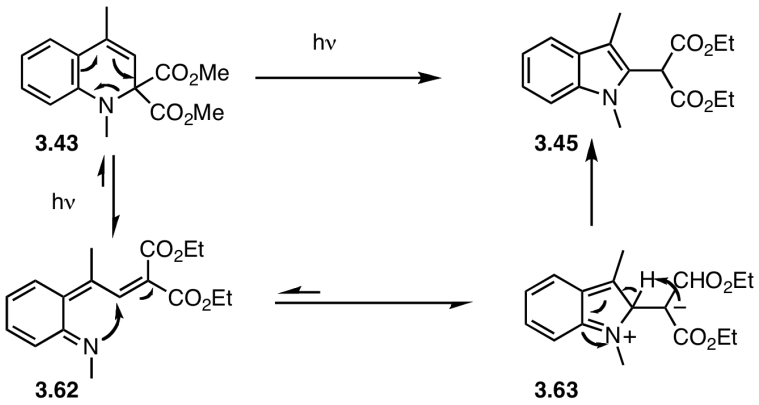


Schéma 17 : Mécanisme proposé pour la synthèse d'indoles

[127] a) Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Ishibashi, H.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Chem. commun.,* **1973**, 922; b) Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Tabusa, F.; Ishibashi, H.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Chem. commun.,* **1977**, 1166;

VI. Conclusion et perspectives :

Nous avons développé un processus relativement général pour la synthèse de dihydroquinoléines par une cyclisation de type 6-*exo* catalysée à l'or(I), effectuée sur des *N*-aryl propargyl malonates. Cette méthode permet de rationnaliser les conditions nécessaires à ce type de cyclisation : un hétéroatome qui possède un doublet non liant disponible (comme un atome d'azote qui n'est pas substitué par un groupement électroattracteur) sur le noyau aromatique, un effet Thorpe-Ingold important. Il a également été montré que ces dihydroquinoléines pouvaient se réarranger de manière surprenante en indole par un processus photochimique qui implique une ouverture électrocyclique d'un dérivé de quinoléine.

Ce projet pourrait être étendu à la synthèse d'hétérocycles variés, suivant le concept décrit dans le schéma ci-dessous :

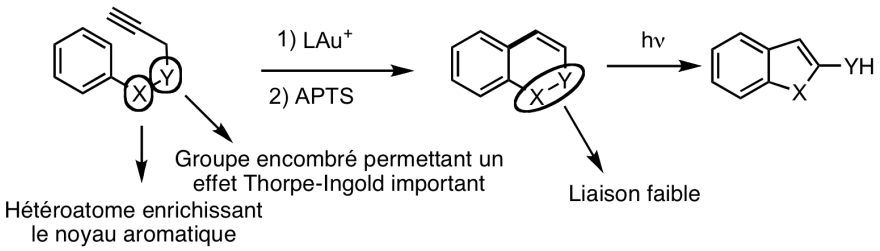


Schéma 18 : Généralisation du projet

Ce principe a déjà été appliqué à la synthèse de cinnolines[128], mais le réarrangement pour former des aminoindoles n'a pas donné de résultat quelles que soient les conditions utilisées.

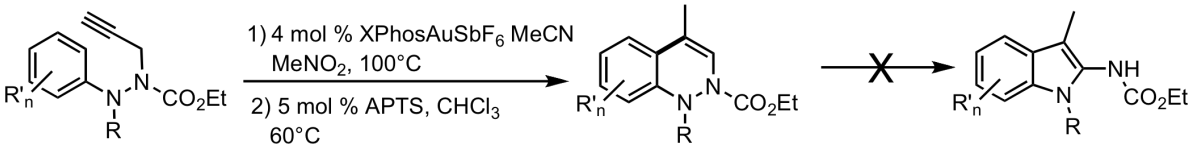


Schéma 19 : Synthèse de cinnolines

[128] Jurberg, I. D.; Gagosz, F.; *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 37.

Chapitre 4 : Cycloaddition formelle [2+2] d'énynes 1,8 par catalyse à l'or(I)

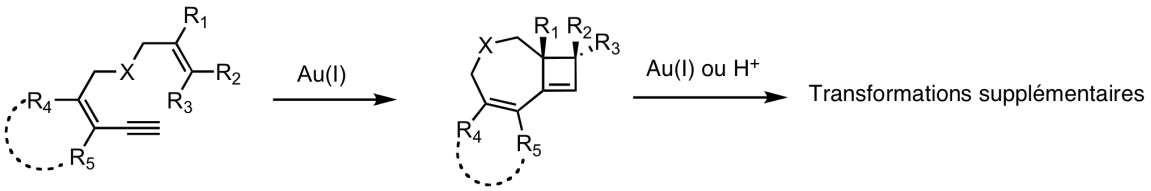
Une partie des résultats expérimentaux présentés dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication:

Cyclobutenes as Isolable Intermediates in the Gold(I)-Catalysed Cycloisomerisation of 1,8-Enynes

Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.,* **2009**, *351*, 379.

I. Introduction :

Les cycloisomérisations d'énynes 1,8 catalysées par un complexe d'or(I) ont permis l'isolation de cyclobutènes variés, selon une cycloaddition formelle de type [2+2]. Des réactions catalysées par l'or ou un acide de ces cyclobutènes ont également été étudiées, afin de mettre en évidence le caractère d'intermédiaire potentiel de ces cyclobutènes lors de cycloisomérisations d'énynes catalysées à l'or(I).



La première partie de ce chapitre concerne quelques méthodes métallocatalysées de synthèse de cyclobutènes. Ensuite, la cycloisomérisation d'énynes 1,8 développée par notre équipe est présentée, suivie des transformations possibles de ces cyclobutènes. Enfin une étude mécanistique est décrite.

II. Les cyclobutènes :

II.1. Introduction:

Les cyclobutènes sont rarement présents dans les molécules naturelles. Cependant, ils représentent des intermédiaires utiles pour la synthèse de cyclobutanes polysubstitués, présents dans de nombreuses molécules naturelles, comme par exemple la Sceptrine[129] **4.1** ou la Weltwitindolinone A[130] **4.2** (schéma 1).

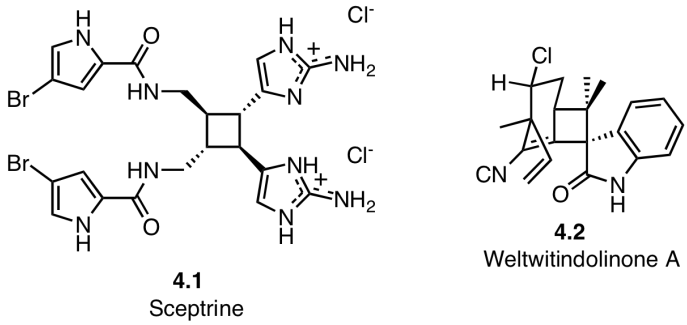


Schéma 1 : Molécules naturelles contenant un cyclobutane

La manière la plus classique pour préparer des cyclobutènes est une cycloaddition [2+2] photochimique[131]. Dernièrement, des méthodologies qui permettent la synthèse de ces molécules par des réactions métallocatalysées ont été publiées. Nous allons nous intéresser à quelques-unes de ces méthodes avant de présenter la méthode de cycloisomérisation d'énynes 1,8 que nous avons développée.

II.2. Synthèse métallocatalysée de cyclobutènes:

Quatre types de mécanismes peuvent être impliqués pour la préparation des cyclobutènes catalysée par un métal. Le premier fait intervenir des métallacycles, le second utilise une réaction de métathèse, le troisième mécanisme implique un agrandissement de cycle et le dernier fait intervenir des métaux électrophiles.

---

[129] Walker, R.P.; Faulkner, D.J.; van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.*,**1981**, *103*, 6772.
[130] Stratmann, K.; Moore, R.E.; Bonjouklian, R.; Deeter, J.B.; Patterson, G.M.L. Shaffer, S.; Smith, C.D.; Smitka, T.A. *J. Am. Chem. Soc.,* **1994**, *116*, 9935.
[131] Revue récente : Gauvry, N. ; Lescop, C. ; Huer, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 5207.

II.2.a Synthèse impliquant des métallacycles :

Des métaux tels que le palladium, le zirconium, le rhodium, le ruthénium ou le molybdène permettent la formation de cyclobutènes selon des mécanismes qui font intervenir des métallacycles. Ces cyclobutènes sont accessibles à partir de différents substrats comme des énynes, des alcynes ou des allènynes.

Des énynes correctement choisis conduisent à des cyclobutènes lorsqu'ils sont mis en présence de palladium[132] ou de ruthénium[133]. Le mécanisme de cette transformation fait intervenir un intermédiaire métallacyclique à cinq chaînons, qui subit ensuite une élimination réductrice pour fournir le cyclobutène correspondant (schéma 2).

En présence de palladium, l'ényne **4.3** est converti en palladacycle **4.4**, qui mène ensuite au cyclobutène **4.5** après une élimination réductrice. Cette réaction ne conduit au cyclobutène que lorsque la fonction alcène est intracyclique, et que le cycle possède plus de six chaînons. Dans les cas contraires, le cyclobutène n'est au mieux qu'un produit minoritaire. Le produit majoritaire est alors un diène, qui résulte d'une réaction de métathèse d'ényne formelle.

Une réaction analogue est possible avec l'alcyne iodé **4.6** en présence de ruthénium, qui donne le cyclobutène iodé **4.7** avec un excellent rendement. Une large gamme de cyclobutènes iodés peut être préparée par cette méthode.

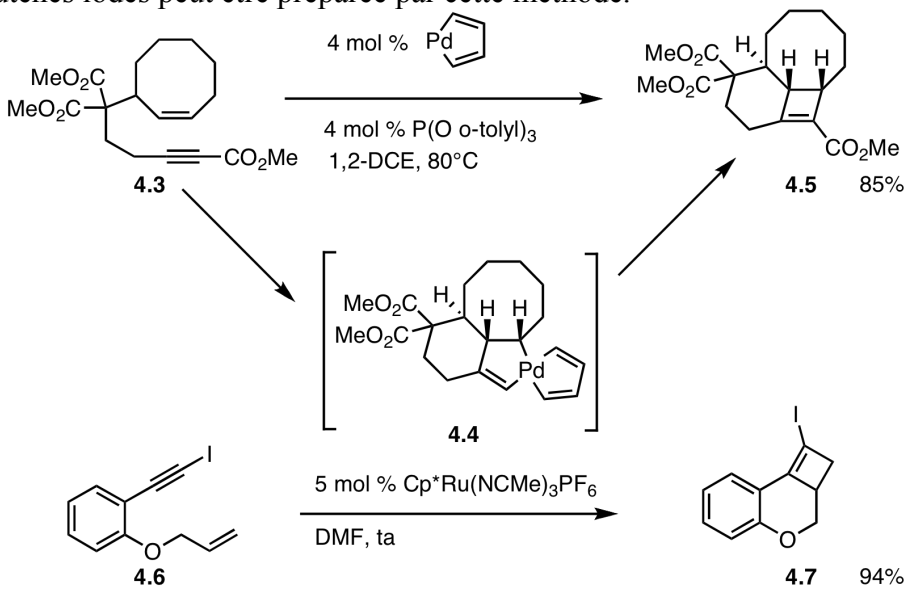


Schéma 2 : Synthèse de cyclobutènes à partir d'énynes

[132] a) Trost, B.M. ; Tanoury, G.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1636; b) Trost, B.M.; Trost, M.K. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3647; c) Trost, B.M.; Yanai, M.; Hoogsten, K. *J. Am. Chem. Soc*, **1993**, *115*, 5294.
[133] Fürstner, A.; Schlecker, A.; Lehmann, C.W. *Chem. Commun.*, **2007**, 4277.

L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de zirconium[134] permet de réaliser une cyclodimérisation réductrice d'alcynes. La dimérisation de l'alcyne **4.8** fournit le cyclobutène **4.12**. Cette réaction nécessite la formation du métallacycle **4.9**, qui produit ensuite l'intermédiaire **4.10** après une élimination réductrice. L'hydrolyse de ce complexe permet la formation du cyclobutène **4.12**.

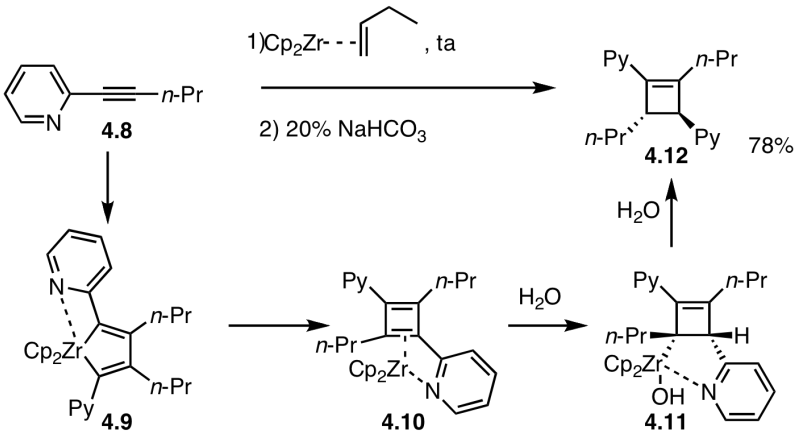


Schéma 3 : Synthèse de cyclobutènes par cyclodimérisation au zirconium

Les allénynes peuvent fournir des cyclobutènes. La plupart des méthodes existantes font intervenir des métallacycles[135]. Ces substrats particuliers ont été largement étudiés dans le cadre des réactions de cycloisomérisations, au même titre que les énynes. La synthèse de cyclobutènes difluorés est ainsi possible à partir d'un allényne par catalyse au molybdène[136] (schéma 4, éq. 1).

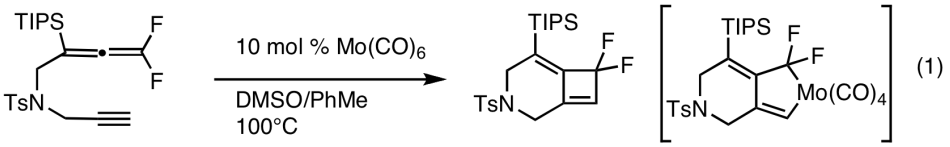


Schéma 4 : Synthèse de cyclobutènes par cycloisomérisation d'allènynes

[134] Liu, Y.; Liu, M.; Song, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3662.
[135] Pour une revue : a) Aubert, C.; Fensterbank, L.; Garcia, P.; Malacria, M.; Simonneau, A. *Chem. Rev.,* **2011**, *111*, 1954. Exemples de cyclosiomérisation d'allènyne qui fournissent des cyclobutènes par catalyse au palladium : b) Oh, C.H.; Gupta, A.K.; Park, D.I.; Kim, N. *Chem. Commun.*, **2005**, 5670; c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 9987. Catalyse au ruthénium : d) Saito, N.; Tanaka, Y.; Sato, Y.*Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4124.
[136] Shen, Q.; Hammond, G.B. *J. Am. Chem. Soc.,* **2002**, *124*, 6534.

II.2.b Synthèse par réaction de métathèse d'énynes :

La métathèse d'énynes 1,5 permet la synthèse de cyclobutènes[137]. L'ényne **4.12**, en présence du catalyseur de Grubbs-Hoveyda de seconde génération, fournit le cyclobutène **4.13** avec un rendement modéré (schéma 5). Ces résultats sont remarquables, car l'insaturation intracyclique du cyclobutène est très réactive. En effet, le composé **4.13** pourrait polymériser facilement en présence d'un catalyseur de métathèse.

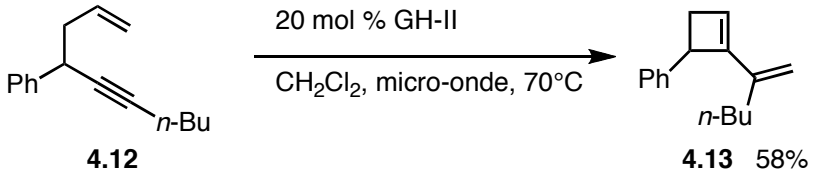


Schéma 5 : Synthèse de cyclobutènes par réaction de métathèse

II.2.c Synthèse par agrandissement de cycles :

Un principe largement développé pour la préparation des cyclobutènes est l'agrandissement d'un cyclopropane. Pour cela, deux méthodes existent. L'activation électrophile d'une fonction alcène en position *exo* d'un cyclopropane[138] (schéma 6, éq. 1) fournit le cyclobutène correspondant. L'alternative est la génération d'un carbène métallique en position α d'un cyclopropane. Pour cela, le carbène peut être préparé à partir d'un composé diazo[139] (éq. 2) ou alors par l'addition de diphényl sulfoxyde sur un alcyne[140] (éq. 3).

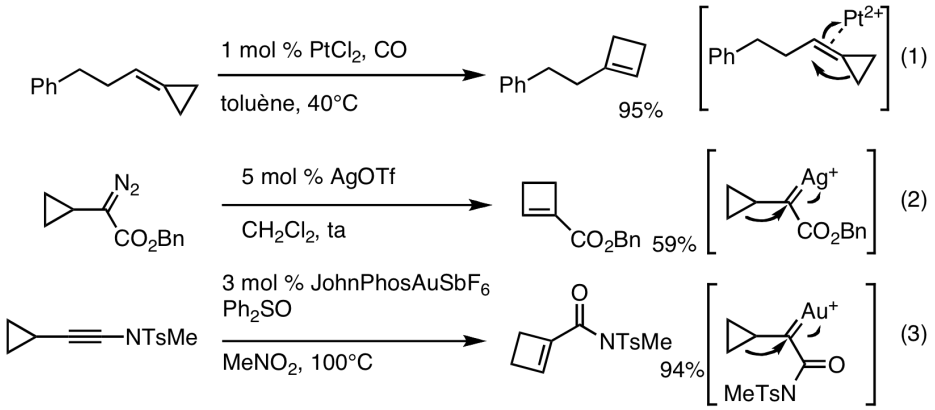


Schéma 6 : Synthèses de cyclobutènes par agrandissement de cycle

[137] Debleds, O.; Campagnes, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.,* **2008**, *130*, 1562.
[138] Par catalyse au palladium(II) : a) Shi, M.; Liu, L.-P.; Tang, J. *J. Am. Chem. Soc.,* **2006**, *128*, 7430; b) Tian, G.-Q.; Yuan, Z.-L.; Zhu, Z.-B.; Shi, M. *Chem. Commun.*, **2008**, 2668. Par catalyse au platine(II) : c) Fürstner, A.; Aïssa, C. *J. Am. Chem. Soc.,* **2006**, *128*, 6306; d) Masarwa, A.; Fürstner, A.; Marek, I. *Chem. Commun.,* **2006**, 5760.
[139] a) Xu, H.; Zhang, W.; Shu, D.; Werness, J.B.; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2008**, *47*, 8933; b) Barluenga, J.; Risego, L.; López, L.A.; Rubio, E.; Tomás, M. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2009**, *48*, 7569.
[140] Li, C.-W.; Pati, K; Lin, G.-Y.; Hung, H.-H.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891.

II.2.d Synthèse de cyclobutènes par cycloisomérisation d'énynes avec un catalyseur électrophile :

Les cyclobutènes peuvent être les produits de cycloisomérisations d'énynes catalysées par un métal électrophile. Celles-ci doivent être initiées par une cyclisation de type *exo* pour conduire au cyclobutène désiré.

Le mécanisme de ce type transformations est détaillé dans le schéma 7. L'activation électrophile de l'alcyne par le métal initie l'addition nucléophile de l'alcène. Cela conduit au vinyl métal **4.15**, qui se réarrange en cyclopropyl carbène métal **4.16**. Ce dernier s'isomérise en cation cyclobutyl **4.18**, et la démétallation fournit le cyclobutène **4.19**. Le second produit observé lors de ces transformations est le diène **4.17**. Il résulte de la fragmentation du cyclopropyl carbène **4.16** ou du cyclobutène **4.19**.

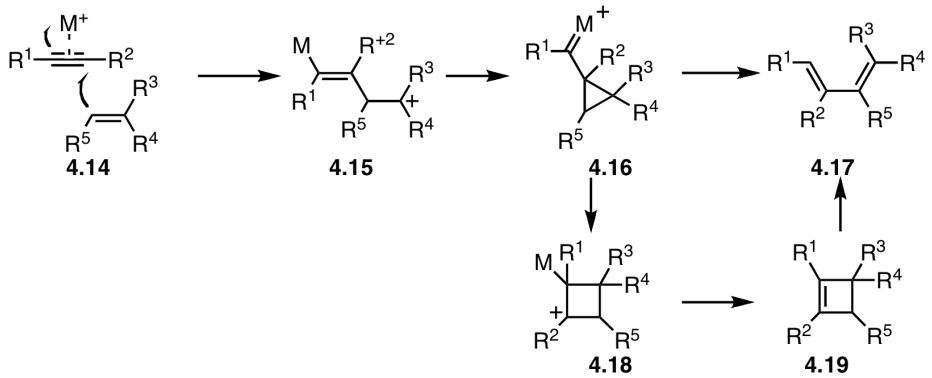


Schéma 7 : Mécanisme de formation des cyclobutènes par catalyse électrophile

En général, le diène **4.17** est majoritaire. Pour favoriser la formation du cyclobutène **4.19**, il faut favoriser la formation de l'intermédiaire **4.18**. Pour cela, différentes approches ont été développées : la présence d'un groupement R^2 qui stabilise le carbocation **4.18** (ce groupement R^2 peut être un atome d'azote, ou un noyau aromatique), ou alors le développement de tensions de cycle sur l'intermédiaire **4.16** qui ne seraient pas aussi importantes sur le cation cyclobutyl **4.18**.

L'existence d'un groupement stabilisant le carbocation cyclobutyl permet de favoriser la formation du cyclobutène (schéma 8). Un atome d'azote en position α du carbocation peut remplir ce rôle. C'est le cas dans les cycloisomérisations de l'ynamide **4.20** en présence de platine(II)[141] et de l'ynamide **1.144a** en présence d'or(I)[67].

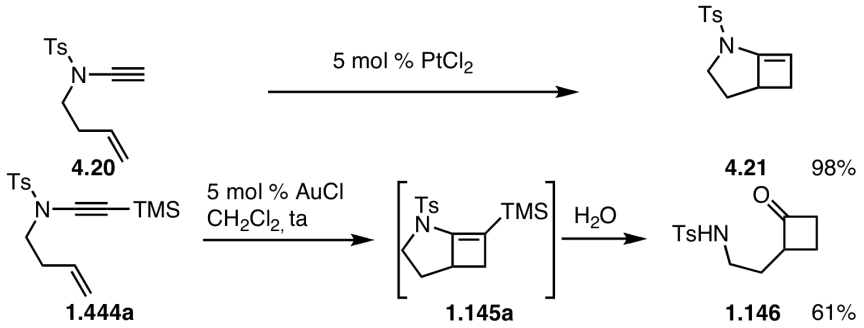


Schéma 8 : Synthèse de cyclobutènes par catalyse électrophile - stabilisation du carbocation par un atome d'azote

Sur le même principe, la présence d'un noyau aromatique peut favoriser la formation du carbocation cyclobutyl (schéma 9). C'est le cas avec le substrat **1.144b**[69] en présence d'or(I) ou avec l'ényne **4.22**[142] en présence de platine. Cette méthode est loin d'être aussi générale que lorsque la charge est stabilisée par un atome d'azote.

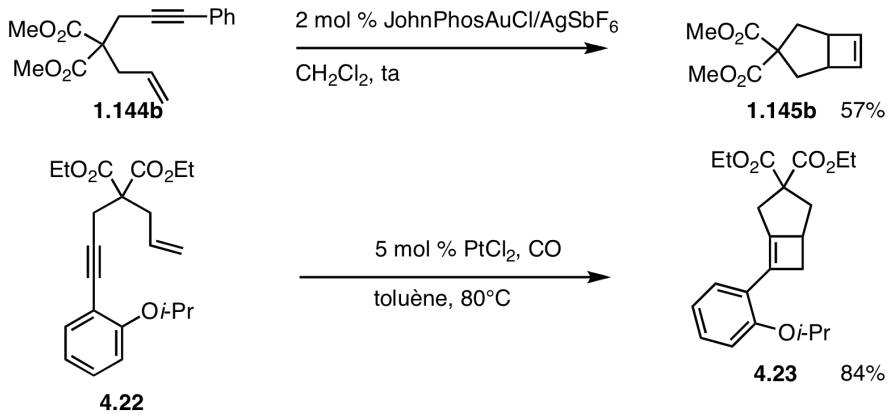


Schéma 9 : Synthèse de cyclobutènes par catalyse électrophile - stabilisation du carbocation par un noyau aromatique

L'augmentation des tensions de cycles sur le cyclopropyl carbène d'or intermédiaire permet de favoriser la formation du cyclobutène (schéma 10). Dans le cas où la fonction alcène nucléophile est intracyclique, avec un cycle à 6 chaînons au minimum, l'intermédiaire est alors tendu. La formation du cation cyclobutyl permet la diminution des tensions de

[141] a) Marion, F.; Coulomb, J.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1509; b) Marion, F.; Coulomb, J.; Servais, A.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3856.
[142] Fürstner, A.; Davies, P.W.; Gress, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8244.

cycles. Cette approche a été employée sur les énynes **4.3** ou **1.144c** en utilisant du gallium(III)[143] ou de l'or(I)[123]. Ces catalyses peuvent également être effectuées en présence du platine(II)[144,156].

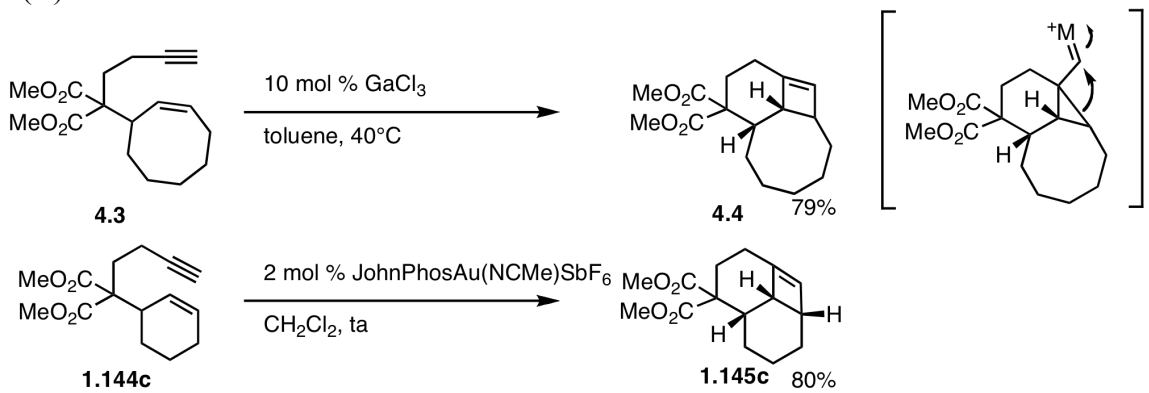


Schéma 10 : Synthèse de cyclobutènes par catalyse électrophile

II.2.e Les cyclobutènes comme intermédiaires de cycloisomérisation d'énynes en catalyse électrophile :

Dans certains cas, les cyclobutènes peuvent être des intermédiaires dans la formation de diènes (schéma 11). L'ényne **4.24** mis en présence de platine(II) dans l'acétonitrile à 120°C fournit le naphtalène **4.26**[145]. Un des intermédiaires de cette transformation est le diène **4.27**, analogue au diène de type **4.17**. L'élimination de méthanol produit le naphthalène **4.26**.

Par contre, lorsque cette réaction est menée à 60°C, le seul produit observé est le cyclobutène **4.25**. Celui-ci peut mener au naphtalène **4.26** dans les conditions précédentes. Ainsi, les cyclobutènes peuvent être considérés comme intermédiaires lors de cycloisomérisations d'énynes par catalyse électrophile.

[143] Chatani, N.; Inoue, H.; Kotsuma, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10294.
[144] Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*,11863; b)
[145] Bajracharya, G.B.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.,* **2005**, *70*, 892.

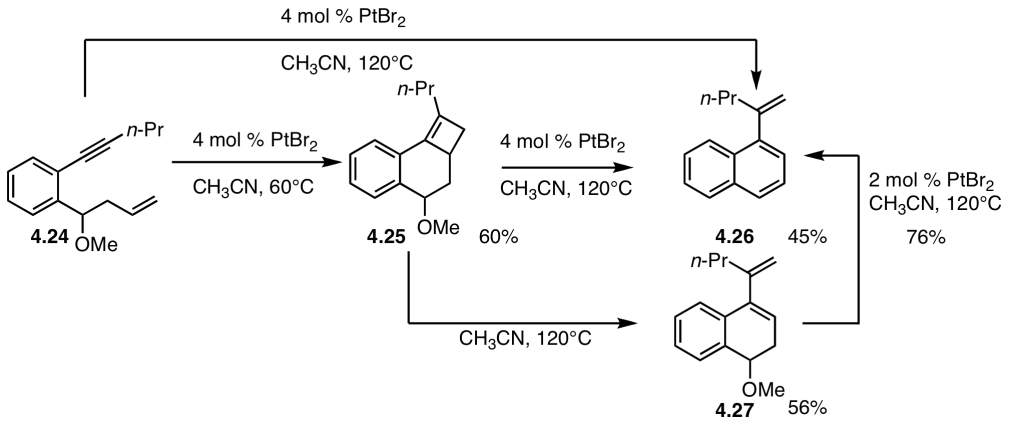


Schéma 11 : Cyclobutène intermédiaire de cycloisomérisation d'ényne catalysée au platine(II)

Certaines publications proposent des cyclobutènes comme intermédiaires qui fournissent les produits de métathèse dans des réactions de cycloisomérisation d'énynes. Dans le cas de l'or(I), des études mécanistiques ont été ménées et ne supportent pas le passage par un cyclobutène lors de la formation de diènes pendant la cycloisomérisation d'énynes 1,6[146]. L'obtention des diènes proviendrait exclusivement de la fragmentation du cyclopropyl carbène d'or intermédiaire.

Lors d'études de cycloisomérisation d'énynes 1,8, notre équipe a découvert une méthode qui permet un accès à des cyclobutènes par catalyse électrophile. Comme dans le dernier exemple présenté, ces cyclobutènes peuvent être engagés dans des transformations supplémentaires.

[146] Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M.P.; Càrdenas, D.J.; Buñez, E.; Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6146.

III. Les cyclobutènes comme produits de cycloisomérisations d'énynes par catalyse à l'or(I) :

III.1 Origine du projet et résultats préliminaires :

Notre équipe s'est intéressée à la cycloisomérisation des énynes 1,8. Ainsi, les Drs. Florin M. Istrate et Fabien Gagosz[147] ont développé une synthèse d'hétérocycles aromatiques à partir d'énynes 1,8 (schéma 12). Elle a permis la synthèse de pyrroles et de furanes variés. Ainsi, l'ényne **4.28** permet la formation du pyrrole **4.29** avec un excellent rendement.

Le mécanisme postulé est le suivant : l'activation électrophile de l'alcyne par le complexe d'or initie l'addition nucléophile du doublet non liant de l'hétéroatome pour former le vinyl or **4.31**. Une réaction de type Claisen sur cet intermédiaire produit l'alkyl or **4.32**. L'aromatisation de l'alkyl or fournit le composé **4.33**, qui après protodémétallation produit le pyrrole **4.29**.

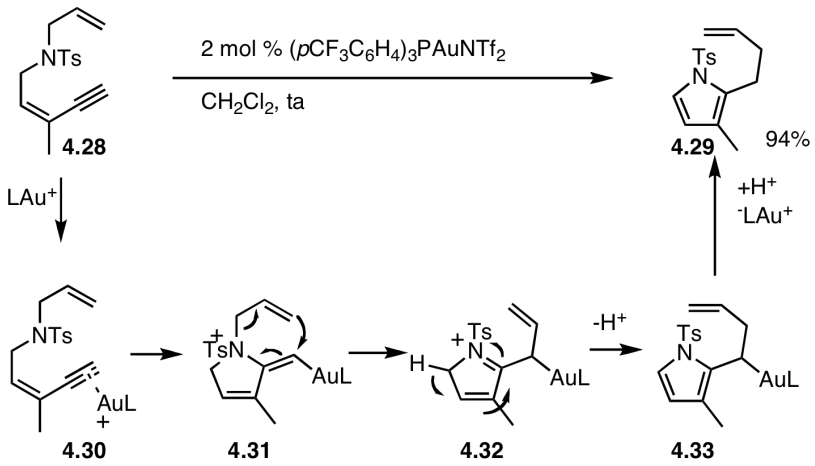


Schéma 12 : Formation de pyrroles par cycloisomérisation d'1,8-énynes

[147] Synthèse de pyrroles : a) Istrate, F.M.; Gagosz, F. *Org. Lett*, **2007**, *9*, 3181. Synthèse de furanes : b) Istrate, F.M.; Gagosz, F. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 878.

Forts de cette expérience de cycloisomérisation d'énynes 1,8, nous nous sommes demandés ce qu'il adviendrait si l'on enlevait l'hétéroatome présent entre les fonctions alcènes et alcynes. Dans ce cas, la cyclisation de type 5-*exo* d'un hétéroatome n'est plus possible. Une cyclisation selon un mode 7-*exo* de l'oléfine sur la fonction alcyne activée par l'or de l'ényne 1,8 serait possible (schéma 13), et l'évolution de ce type de carbène n'a pas encore été étudiée à notre connaissance.

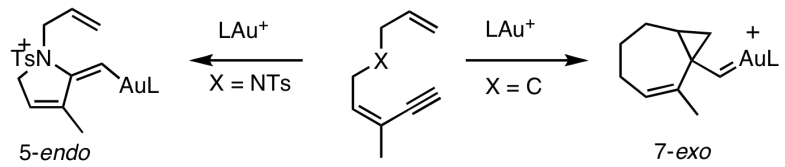


Schéma 13 : Réactivités divergentes en présence ou non d'un hétéroatome

La cycloisomération de l'ényne 1,8 **4.34** a été réalisée**.** Le premier essai a eu lieu avec 4 mol % de PPh_3AuNTf_2, et un mélange des diènes **4.36** et **4.37** a été observé. Il faut noter que le composé **4.36** ne peut pas être formé à partir du diène **4.37** dans les conditions de réactions utilisées. La formation des composés **4.36** et **4.37** peut provenir soit de la fragmentation de l'intermédiaire cyclopyl carbène or ou bien de la fragmentation du cyclobutène intermédiaire **4.35**.

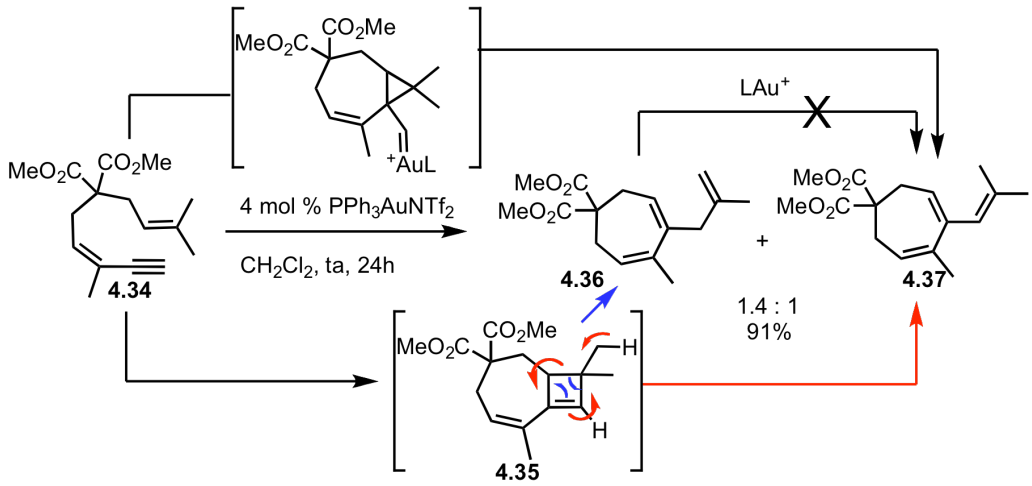


Schéma 14 : Résultats préliminaires de la cycloisomérisation d'énynes 1,8

La formation de ce cyclobutène provient d'une approche différente de celles présentées précédemment. En effet, le cyclopropyl or **4.16** n'est pas déstabilisé, et le carbocation cyclobutyl or **4.18** n'est que légèrement stabilisé par sa position allylique (schéma 15). Par contre, la grande différence par rapport aux exemples précédents, est la présence d'un cycle à 7 chaînons, et non 5 ou 6 chaînons, fusionnés au cycle à 4 chaînons. La taille plus grande de ce cycle diminuera les tensions de cycle et favorisera la formation du cyclobutène. Ce dernier facteur est le plus déterminant dans notre cas. Ainsi, l'intermédiaire le plus favorisé lors de cycloisomérisations d'énynes en l'absence de contraintes géométriques serait le carbocation cyclobutyl.

4.16 — *non destabilisé*

4.18 — *légère stabilisation allylique du carbocation*
diminutions des contraintes géométriques sur l'intermédiaire cyclobutyl or

Schéma 15 : Nouvelle démarche pour l'obtention de cyclobutènes lors de cycloisomérisations d'énynes en catalyse électrophile.

Suite à ces observations, il a semblé utile d'isoler et de caractériser le cyclobutène **4.35** (tableau 1). Cela permettrait de montrer que les cyclobutènes peuvent être les produits majoritaires des cycloisomérisations d'1,8-énynes catalysées à l'or(I).

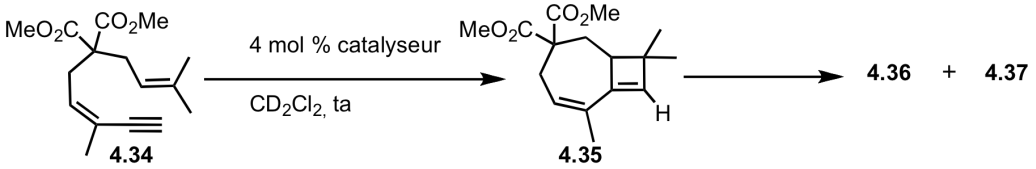
III.2 Optimisation de la réaction :

La première réaction décrite dans la partie précédente a été suivie par CCM. Cependant, cette technique ne permet pas de distinguer le produit de départ **4.34** des produits formés. Les réactions suivantes ont été menées dans du dichlorométhane deutéré, afin d'observer la formation du cyclobutène **4.35** intermédiaire, et sa fragmentation en diènes **4.36** et **4.37** par RMN du proton.

Le cyclobutène **4.35** a pu être observé dans les mêmes conditions que précédemment (tableau 1, entrée 1) avec un maximum de 20% de cyclobutène formé au bout de trente minutes. L'emploi d'un contre-ion moins coordinant SbF_6 diminue la quantité de cyclobutène observé (8%, entrée 2) et accélère la réaction de fragmentation. Un catalyseur, dont le ligand est une phosphine plus encombrée, $XPhosAuNTf_2$, permet l'observation d'une quantité satisfaisante du cyclobutène **4.35** (88%, entrée 3). Ce catalyseur encombré pourrait activer

préférentiellement la fonction alcyne de l'ényne **4.34**, par rapport à la double liaison riche, mais encombrée, du cyclobutène **4.35**.

Tableau 1 : Optimisation de la formation du cyclobutène 4.35



Entrée	Catalyseur	Observé RMN **4.35** (temps)	Rendement **4.36 : 4.37** (ratio)	Temps
1	PPh_3AuNTf_2	20% (3h)	91% (1.4 : 1)	24h
2	$PPh_3Au(NCMe)SbF_6$	8% (30min)	90% (1.1 : 1)	8h
3	$XPhosAuNTf_2$	88% (15min)	95% (1.6 : 1)	15h

Le cyclobutène **4.35** est isolé dans les conditions de l'entrée 2 avec un rendement de 88%. Si ce cyclobutène est engagé dans les conditions de la réaction, il fournit un mélange des diènes **4.36** et **4.37**. Cette réaction met en évidence le fait que le catalyseur d'or peut fragmenter le cyclobutène **4.35**, et donc que le cyclobutène est un intermédiaire de la formation des diènes.

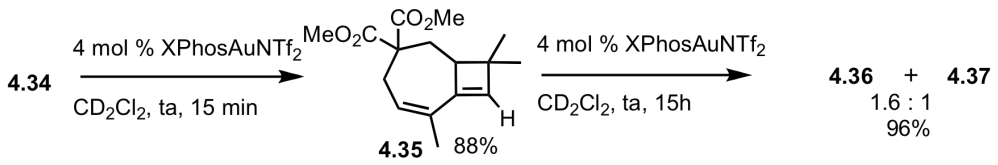
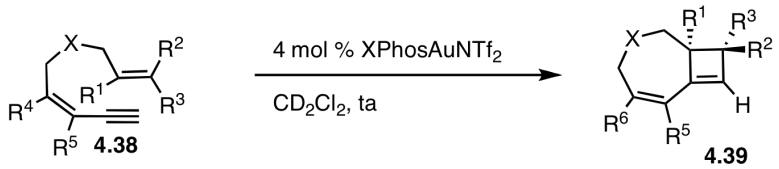


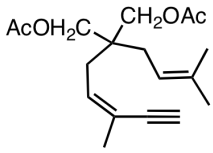
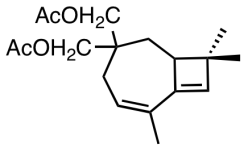
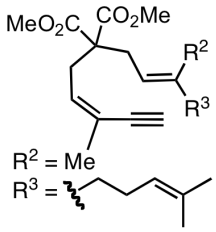
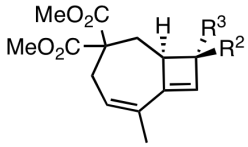
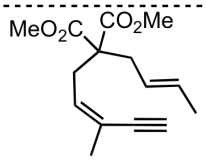
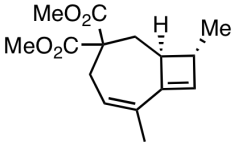
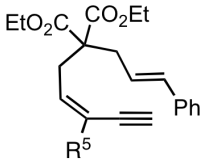
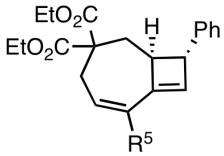
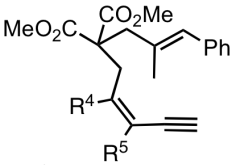
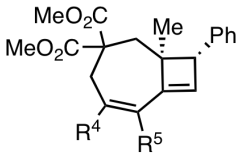
Schéma 16 : Isolation du cyclobutène, et son activation par des complexes d'or(I)

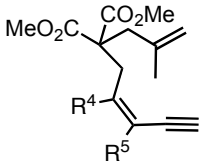
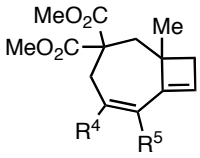
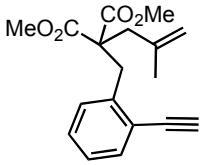
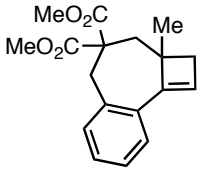
III.3 Résultats :

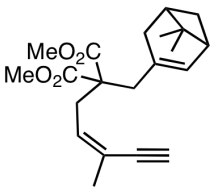
Avec ces conditions optimisées, nous avons testé la réaction sur une série d'énynes 1,8 que nous avons préparés afin de voir l'étendue de la réaction, ainsi que ses limitations (tableau 2, schéma 17).

Tableau 2 : Résultats de synthèse de cyclobutènes

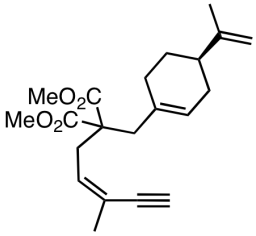


Entrée	Substrat		Temps	Produit		Rendement
1		**4.38a**	15 min.		**4.39a**	90%
2	 R^2 = Me, R^3 =	**4.38b**	3h.		**4.39b**	83%
3	R^2 = , R^3 = Me	**4.38c**	24h.		**4.39c**	0%
4		**4.38d**	10h.		**4.39d**	80%
5	 R^5 = Me	**4.38e**	8.5h.		**4.39e**	57%
6	R^5 = *n*-C_5H_{11}	**4.38f**	7.5h		**4.39f**	66%
7	 R^4 = H, R^5 = Me	**4.38g**	13.5h.		**4.39g**	72%
8	R^4-R^5 = -$(CH_2)_3$-	**4.38h**	2h.		**4.39h**	62%

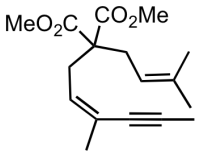
Entrée	Substrat		Temps	Produit		Rendement
						
9	R^4 = H R^5 = Me	**4.38i**	15 min.		**4.39i**	85%
10	R^4 = H R^5 = *n*-C_5H_{11}	**4.38j**	1.5 h.		**4.39j**	78%
11	R^4-R^5 = -$(CH_2)_3$-	**4.38k**	3 h.		**4.39k**	77%
12	R^4-R^5 = -$(CH_2)_4$-	**4.38l**	5 min.		**4.39l**	85%
13		**4.38m**	10 min.		**4.39m**	86%



4.38n



4.38o



4.38p

Schéma 17 : Autres substrats non réactifs en catalyse

On peut tirer quelques enseignements de ces résultats :

- La polarisation de l'alcène qui sert de nucléophile n'a que peu d'influence sur la réaction. Un dérivé de prényl comme **4.38a** ou **4.34** a une réactivité similaire aux composés substitués par un groupement méthyle angulaire comme **4.38i-m**. De même, les dérivés de cinnamyl **4.38e-h** permettent la formation de cyclobutènes avec un très bon rendement. La seule limitation concerne l'encombrement stérique de l'alcène. Une oléfine intracyclique (**4.38n-o**) ne fournit pas le cyclobutène désiré. D'une manière surprenante, le composé **4.38b** provenant du géranial (R^3=Me) fournit le cyclobutène **4.39b**, alors que le composé **4.38c**, dérivé du néral, ne permettent pas d'obtenir le cyclobutène correspondant.

- L'alcyne doit être terminal. Un alcyne substitué comme **4.38p** ne conduit pas au cyclobutène désiré. La double liaison conjuguée à l'alcyne peut être substituée sans influence sur le rendement de la réaction. Cette liaison peut

porter un noyau aromatique, des chaînes alkyles ou encore des cycloalkanes. L'insaturation peut également être remplacée par un noyau aromatique. Un ordre de réactivité apparaît pour l'insaturation conjugué à l'alcyne : cyclohexène ≈ aromatique > méthyle > *n*-hexyle > cyclopentène. Cette réactivité est dictée par la géométrie de l'ényne 1,8. Plus le groupement favorisera le rapprochement de la fonction alcène nucléophile de la fonction alcyne, plus la réaction sera rapide.

- Le groupement X peut correspondre à deux fonctions esters (entrée 2,4-13), ou deux groupement acétoxyméthyles (entrée 1). Le cas des hétéroatomes a été décrit précédemment.

D'autres substrats ont également permis la synthèse de cyclobutènes différents. Pour les substrats **4.38q-r**, où R^1=R^2=R^3=H, au lieu d'obtenir **4.39q-r**, la double liaison intracyclique s'isomérise pour donner les cyclobutènes **4.40q-r** où l'insaturation est en jonction de cycles.

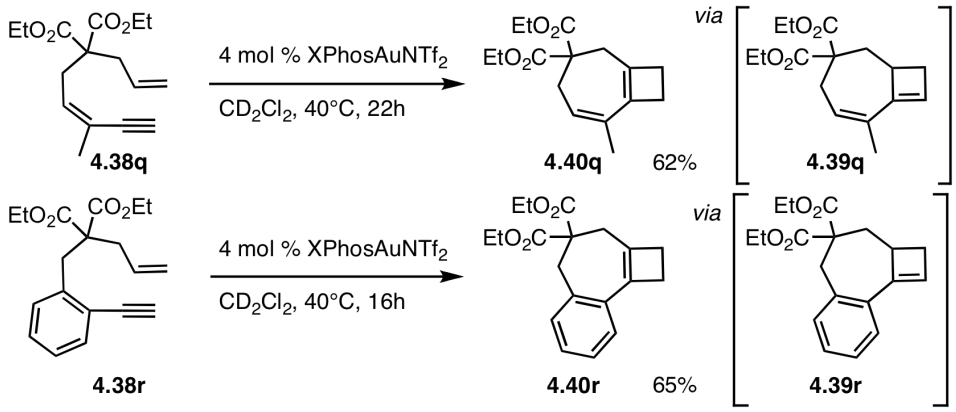


Schéma 18 : Formation de cyclobutènes isomérisés

Lorsque l'alcyne n'est pas conjugué, le cyclobutène ne peut pas être obtenu dans les conditions précédemment utilisées. De nouvelles conditions ont été développées pour la cycloisomérisation de l'ényne **4.38s**, dont l'alcyne n'est pas conjugué. L'utilisation du complexe $XPhosAuNTf_2$ au reflux du 1,2-dichloroéthane, ou bien de $(2,4\text{-di-t-BuPhO})_3PAuCl/AgSbF_6$ à température ambiante dans le dichlorométhane permet d'obtenir le cyclobutène **4.39s** avec des rendements comparables. Cet exemple montre que l'on peut s'affranchir de la rigidité que la conjugaison de l'alcyne apporte au système.

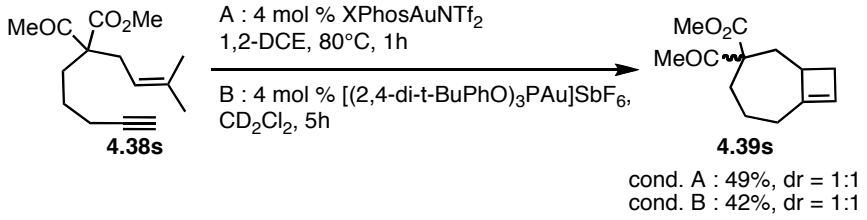
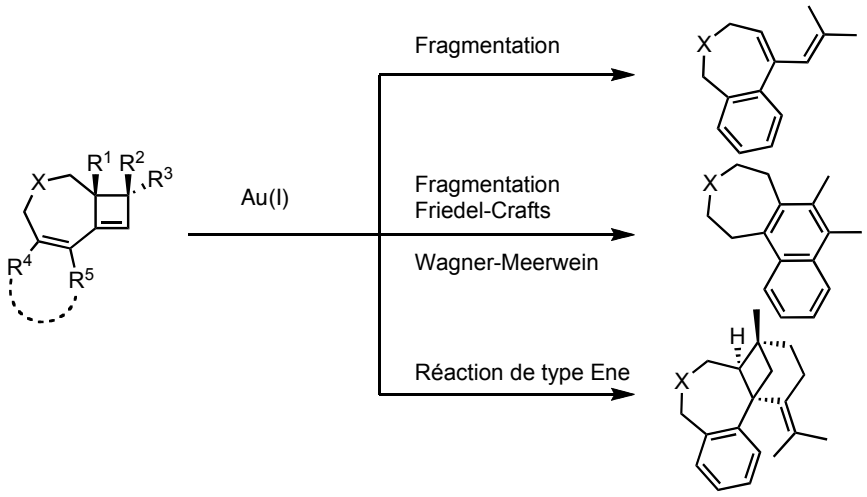


Schéma 19 : Formation de cyclobutène avec un ényne dont l'alcyne n'est pas conjugué

IV. Réactivité des cyclobutènes sous l'action de l'or(I) :

Après nous être intéressés à la formation des cyclobutènes, nous avons étudié les possibilités offertes par l'activation d'un cyclobutène par un complexe d'or(I). Ceci nous a permis d'étudier la fragmentation des cyclobutènes, et de développer une cascade initiée par cette fragmentation. Il a également été possible d'additionner une nouvelle double liaison sur le cyclobutène.



IV.1 Fragmentation du cyclobutène :

Le premier cyclobutène formé **4.34** fragmentait dans les conditions de réaction. Ce type de réactivité des cyclobutènes peut s'appliquer à d'autres composés, que ce soit en présence d'un complexe d'or(I), ou de traces d'acides de Brønsted. Ainsi, les énynes **4.38e** et **4.38g** ont pu être transformés en leurs diènes correspondants **4.41e** et **4.41g** dans les conditions de la réaction. On peut observer la formation du cyclobutène par RMN du milieu réactionnel, suivie de sa transformation en diène. La fragmentation est observée lorsque les substituants de la fonction alcène nucléophile favorisent l'ouverture du cyclobutène (R^2=R^3=alkyle, ou R^2=Ph,R^3=H, alkyle).

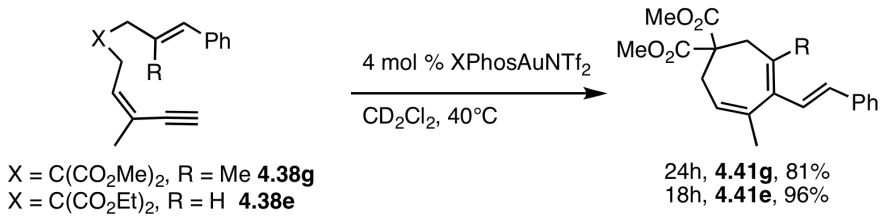


Schéma 20 : Synthèse de diènes à partir d'énynes 1,8

Cette fragmentation s'effectue également lorsque les cyclobutènes sont laissés dans le chloroforme deutéré. Ainsi, les cyclobutènes **4.39f** et **4.39h** isolés au préalable s'isomérisent en diènes correspondants **4.41f** et **4.41h** dans le chloroforme. Ceci s'explique par les traces d'acide chlorhydrique contenues dans ce solvant.

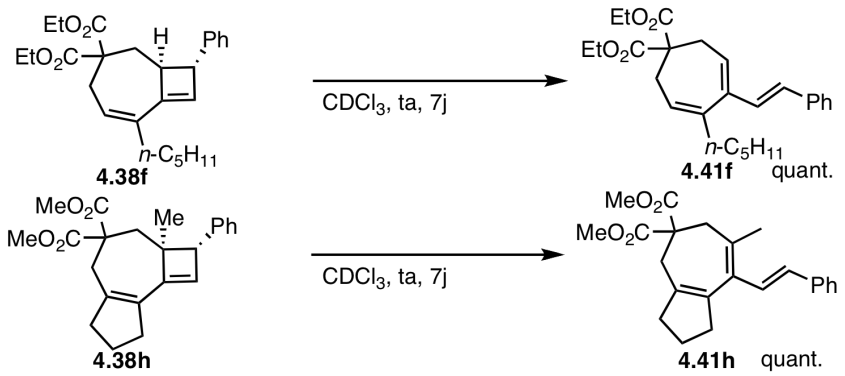


Schéma 21 : Ouverture de cyclobutènes par des traces acides

La fragmentation de ces cyclobutènes est donc aisée en présence d'or(I), ou d'acides de Brønsted. Cette fragmentation a été le point de départ de cascades plus complexes, qui tirent profit de la capacité de l'or(I) à activer les diènes.

IV.2 Développement d'une cascade pour la synthèse de dérivés de naphtalènes:

IV.2.a Résultats préliminaires :

Lorsque l'ényne **4.38t** est placé dans les conditions de formation des cyclobutènes, le produit observé est le naphthalène **4.42**. Cette transformation, lente à température ambiante, est accélérée au reflux du chloroforme deutéré. Elle pourrait suivre le mécanisme suivant : l'ényne **4.38t** est d'abord converti en cyclobutène complexé à l'or **4.43**, qui fragmente spontanément pour former l'intermédiaire **4.44**. L'addition nucléophile du noyau aromatique sur ce dernier conduit au composé **4.45**, rapidement isomérisé en diène **4.46**. Finalement un réarrangement de Wagner-Meerwein fournit le naphthalène **4.42**.

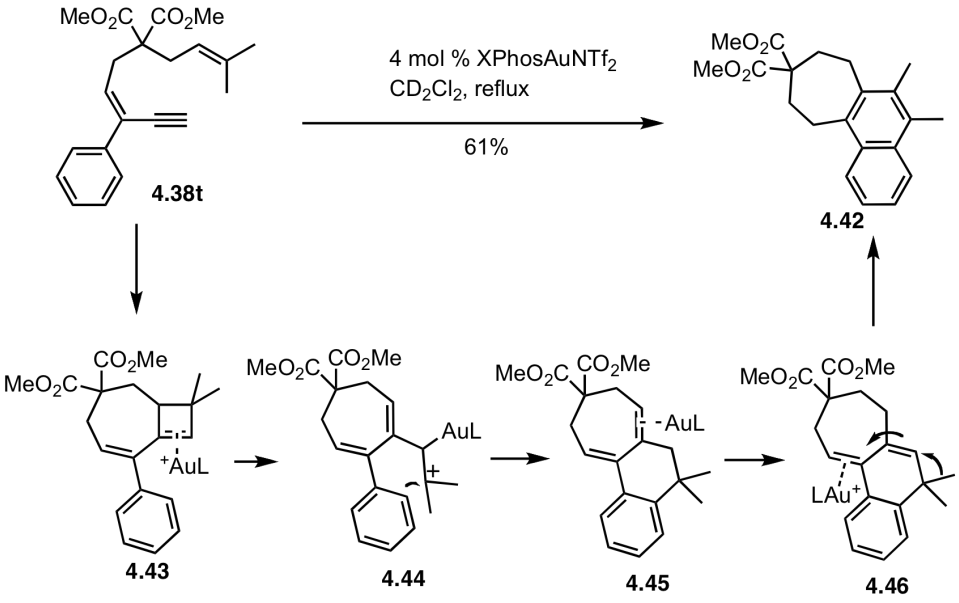


Schéma 22 : Synthèse du dérivé de naphtalène 4.42

Aucune séquence de ce type catalysée par un complexe d'or(I) n'a été rapportée dans la littérature. Nous avons donc réalisé des études supplémentaires afin d'isoler les intermédiaires de cette cascade, et de supporter ainsi le mécanisme proposé.

IV.2.b Etude du mécanisme de la cascade :

Lors de tentatives d'optimisation de cette cascade, nous avons été surpris d'observer des changements importants dans les résultats obtenus. Toutes les réactions supplémentaires

ont été réalisées dans le chloroforme deutéré, qui permet de chauffer le milieu réactionnel à 60°C et donc d'accélérer la réaction.

Lorsque l'ényne **4.38t** est mis en présence de XPhosAu(NCMe)SbF_6, le cyclobutène **4.39t** est formé, et aucune transformation supplémentaire n'est observée. L'emploi de XPhosAuNTf_2 permet d'initier la cascade. Cette observation peut s'expliquer par la plus grande propension du XPhosAuNTf_2 à former un acétylure d'or à partir de l'alcyne **4.38t**, processus qui libère une molécule de HNTf_2. Et donc la cascade pourrait être catalysée par cette molécule d'acide et non par le complexe d'or(I) comme cela avait été initialement supposé.

En effet, la mise en présence du cyclobutène **4.39t**, isolé lors de la réaction qui utilise le complexe XPhos(NCMe)AuSbF_6, avec l'acide HNTF_2 déclenche la cascade. Les diènes **4.47** et **4.48** sont rapidement observés, ainsi que des traces du napthalène **4.42**.

La cascade nécessite donc un catalyseur d'or pour la formation du cyclobutène, et l'acide permet de réaliser le reste des étapes.

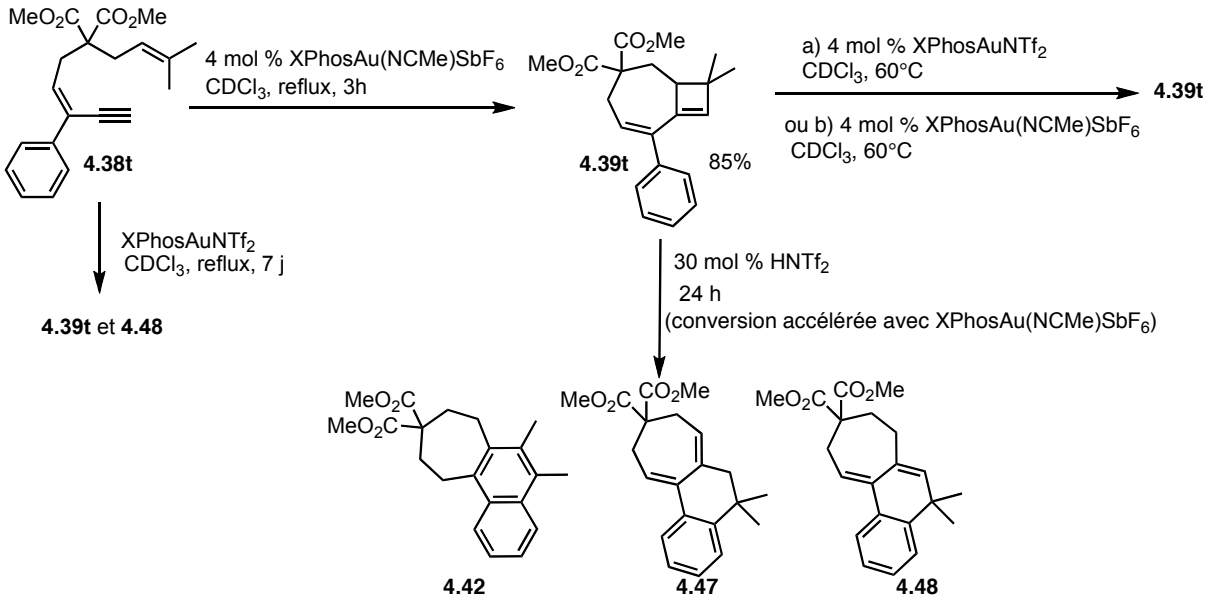


Schéma 23 : Isolation du cyclobutène 4.39t

Le reste de la cascade a également été étudié. Le diène **4.47** a pu être isolé. Pour cela, il faut traiter avec 30 mol % de HNTf_2 le cyclobutène **4.39t** généré *in situ* à partir de l'ényne **4.38t** en présence de 4% de XPhos(NCMe)AuSbF_6.

L'étude de la réactivité du diène **4.47** montre que son isomérisation en produit **4.48** est catalysée par l'acide HNTf_2. Le réarrangement de Wagner-Meerwein, qui produit le

napthalène, s'effectue lui aussi en présence de l'acide $HNTf_2$, mais il est accéléré par l'addition du complexe d'or(I) $XPhosAu(NCMe)SbF_6$ au milieu réactionnel.

Enfin, la cascade peut avoir lieu avec l'utilisation de 6 mol% de $XPhosAu(NCMe)SbF_6$ et avec 30 mol% de $HNTf_2$. Le naphtalène **4.42** est préparé avec un rendement similaire à celui des conditions précédentes.

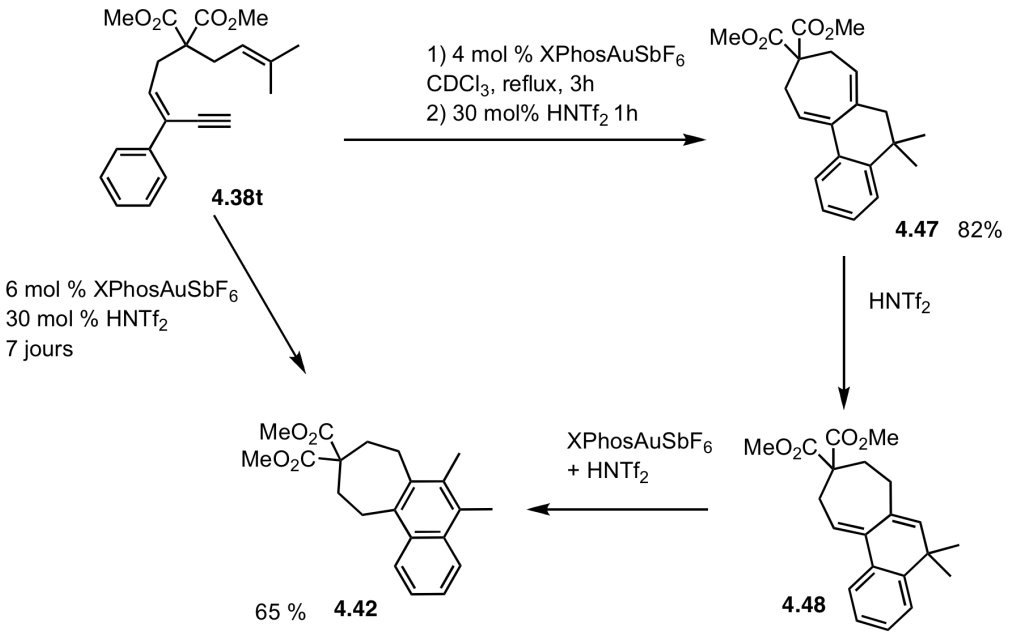


Schéma 24 : Etudes mécanistiques de la cascade conduisant au naphthalène

En conclusion, seule la formation du cyclobutène est catalysée par l'or(I). Un acide de Brønsted permet la réalisation de toutes les autres étapes. Il est surprenant que le réarrangement de Wagner-Meerwein soit accéléré par la présence du complexe d'or.

IV.2.c Etendue de la réaction :

Cette cascade permet la construction de nombreuses liaisons C-C, et présente une réactivité inédite des catalyseurs d'or(I). Cette réactivité a été envisagée avec des substrats qui possèdent les mêmes caractéristiques que le composé **4.38t** : un cyclobutène qui fragmente facilement, et un noyau aromatique nucléophile qui pourra s'additionner sur l'alcène activé par l'or(I). Ainsi, l'ényne 1,8 **4.38u** permet la formation du naphtalène **4.49** avec un rendement satisfaisant.

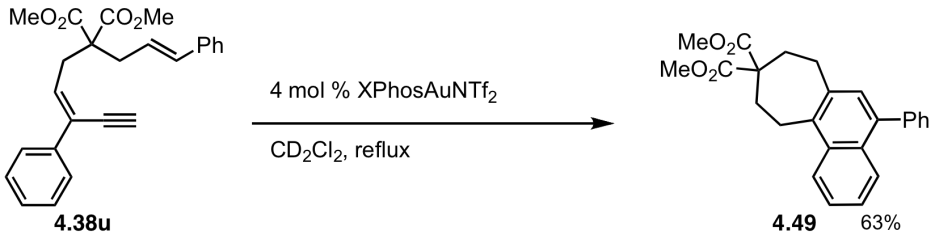


Schéma 25 : Synthèse de dérivé de naphtalènes

Cependant aucun autre substrat n'a permis la synthèse de naphtalène pour plusieurs raisons, et ce, quelles que soient les conditions employées :

- Un noyau aromatique appauvri comme dans les composés **4.38v** ou **4.38w**, ne permet pas l'addition du noyau aromatique sur le diène. Dans le cas de l'ényne **4.38w**, la formation du diène **4.41w** a été observée. L'addition du noyau aromatique sur le diène n'a cependant jamais pu être réalisée.

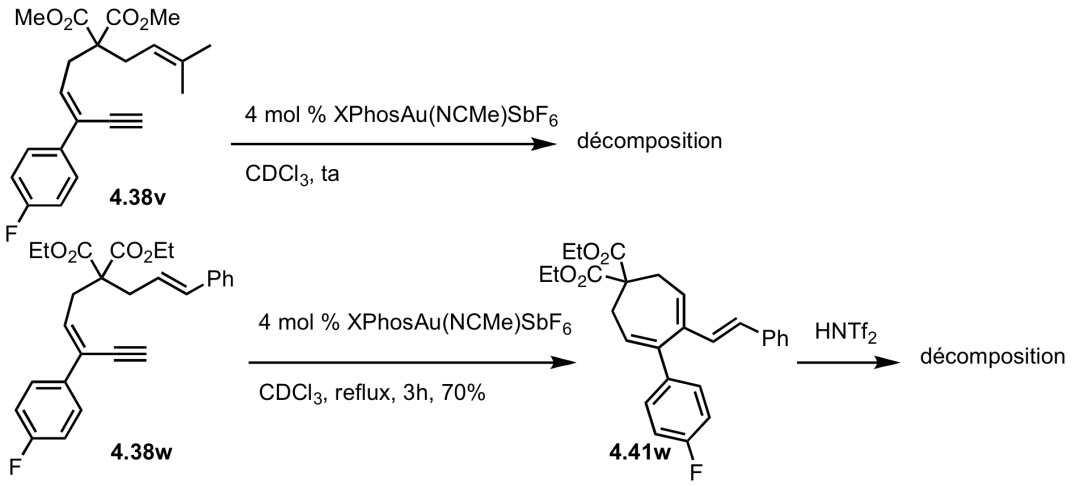


Schéma 26 : Tentative de formation de naphtalène avec un noyau aromatique pauvre

- Dans le cas d'un noyau aromatique riche, le composé **4.38x** se convertit en cyclobutène **4.39x**. Par contre, le cyclobutène n'a pas été réactif et ce, quelles que soient les conditions employées. D'une manière surprenante l'ényne **4.38y** n'a pas été réactif.

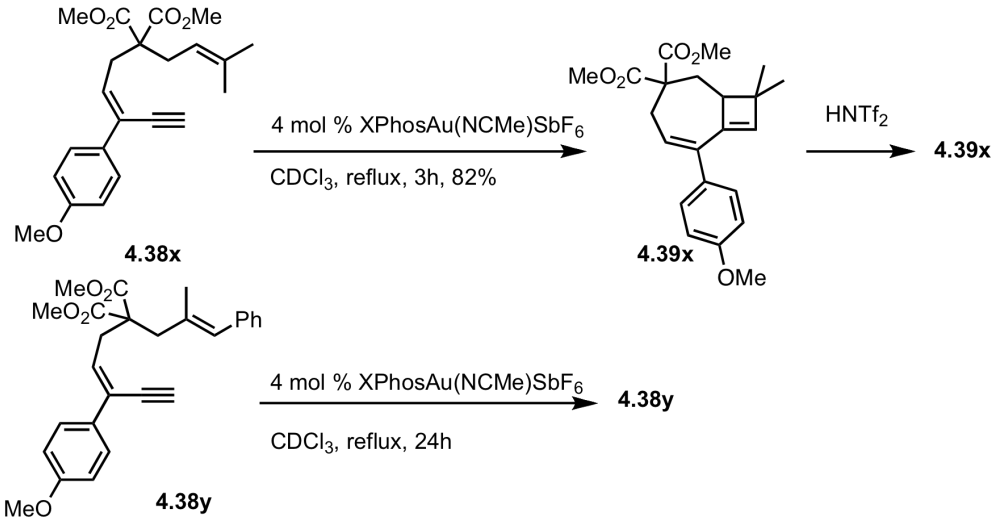


Schéma 27 : Tentative de formation de naphtalène avec un noyau aromatique riche

Un dernier mode de réactivité de ces cyclobutènes a été étudié. Elle consiste en l'addition d'une oléfine sur le cyclobutène activé par l'or. Cette transformation permet de créer des molécules polycycliques complexes.

IV.3 Réaction de type ène :

La formation du cyclobutène n'est pas observée avec les dérivés de géranial **4.38z** et **4.38aa** (schéma 28). Par contre, les produits **4.51**, **4.52** et **4.53** correspondants sont formés. Ils sont le résultat de l'addition rapide de la double liaison de la chaîne du géranyl sur le cyclobutène **4.50** activé par l'or(I) selon une réaction de type ène. Après démétallation, divers isomères du produit polycyclique peuvent être obtenus.

La conjugaison de l'alcyne est importante pour cette transformation. Lorsque l'insaturation est acyclique (composé **4.38b**), la réaction de type ène n'a pas lieu.

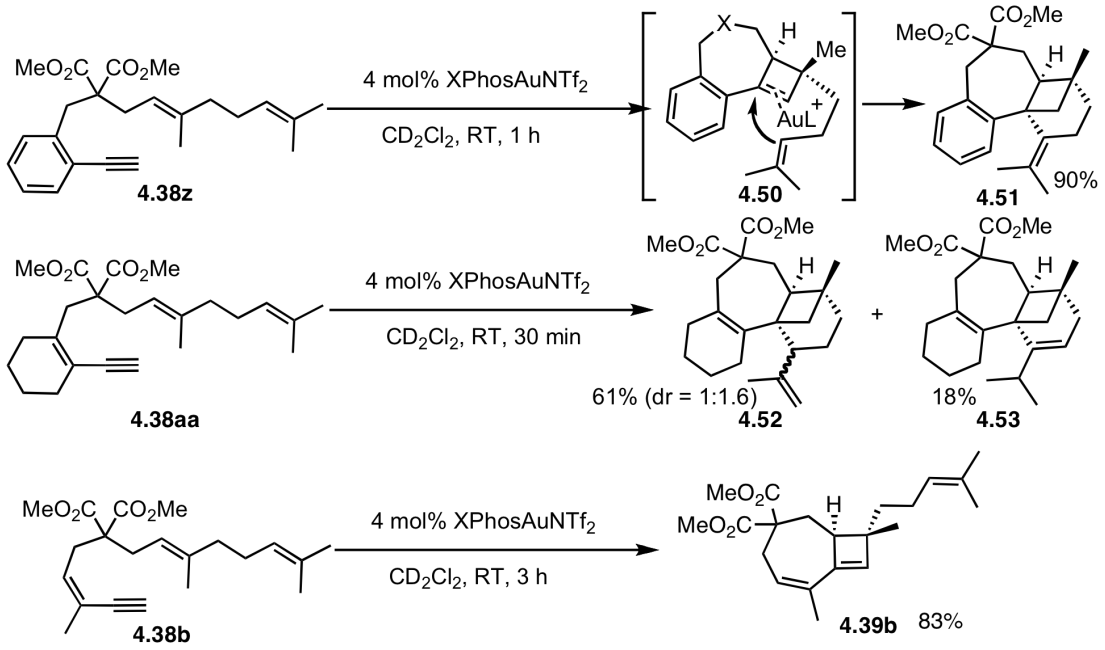


Schéma 28 : Piégeage du cyclobutène par une réaction de type ène

La réactivation de l'insaturation du cyclobutène par l'or(I) permet donc des transformations telles qu'une fragmentation du cyclobutène, ou une réaction de type ène.

Afin de conclure ce travail sur les cycloisomérisations d'1,8-énynes, des études mécanistiques concernant la formation des cyclobutènes ont été réalisées.

V. Etudes mécanistiques :

Dans un premier temps, le mécanisme proposé pour cette réaction sera présenté. Ensuite, des études seront exposés qui montrent qu'un des sous-produits de la formation des cyclobutènes est un diène qui ne provient pas de la fragmentation du cyclobutène.

V.1 Mécanisme proposé :

Le mécanisme proposé (schéma 29) est conforme aux mécanismes présentés dans le chapitre 1. La complexation de l'or sur **4.38** initie l'addition nucléophile de l'alcène sur la fonction alcyne activée. Cette cyclisation de type 7-*exo* fournit l'intermédiaire **4.55**, en équilibre avec le cyclopropyl carbène d'or **4.56**. L'agrandissement du cyclopropyl carbène d'or conduit au cyclobutyl or **4.57**. Ensuite, l'élimination de l'or donne le cyclobutène complexé par l'or **4.58**. La décomplexation de l'or produit le cyclobutène désiré **4.39**.

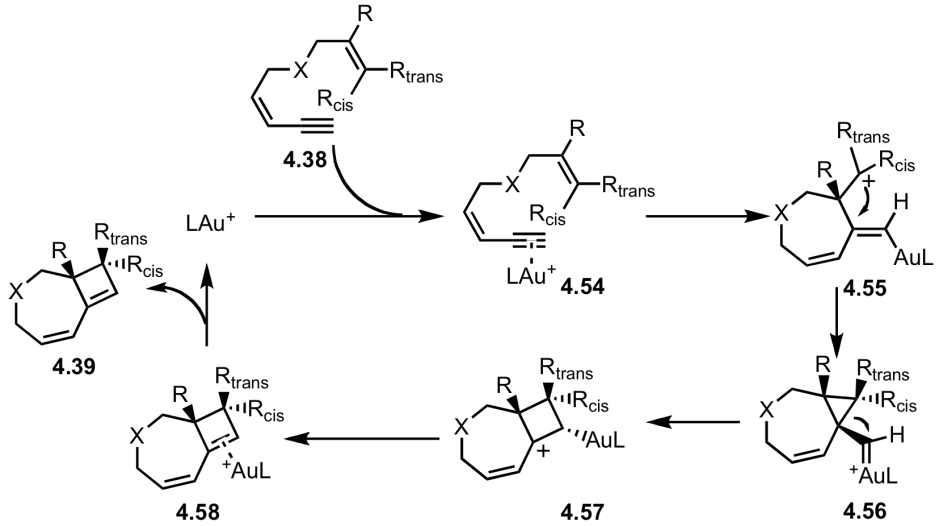


Schéma 29 : Proposition de mécanisme pour la formation des cyclobutènes

Ce mécanisme a été supporté par des calculs réalisés par Stéphanie Labouille et le Dr Nicolas Mézailles au laboratoire de chimie du phosphore et hétéroéléments de l'Ecole Polytechnique (DCPH). Ces derniers ne sont pas présentés dans cette thèse.

V.2 Formation de diènes par double fragmentation :

La cycloisomérisation de l'ényne **4.38m** fournit des traces du diène **4.41m**. Mais soumis à nouveau aux mêmes conditions de réactions, le cyclobutène isolé ne fournit pas le diène **4.41m**. La formation de ce diène est intrigante, d'autant plus qu'aucun autre substrat de ce type (**4.38i-l**) n'a permis la formation de ce sous-produit (schéma 32).

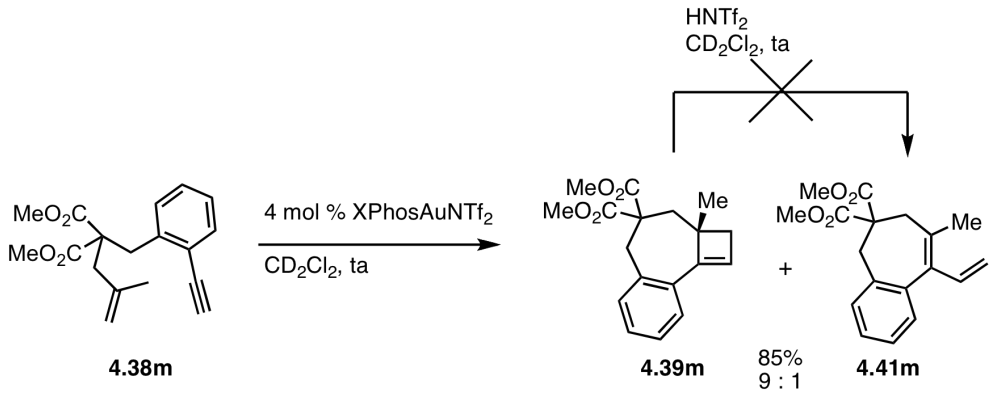


Schéma 32 : Cycloisomérisation de 4.38m

Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer la formation de ce diène (schéma 33): le simple clivage du cyclopropyl or **4.65**, la fragmentation du cyclobutène **4.64** catalysée à l'or(I) ou encore le double clivage, qui passe par l'intermédiaire carbène d'or **4.66**.

Sur le schéma 33, il apparaît que les diènes **4.41m** et **4.41m'** diffèrent par la position d'un atome d'hydrogène. Le marquage par un atome de deutérium de la position terminale de la fonction alcyne permettrait de déterminer le mécanisme.

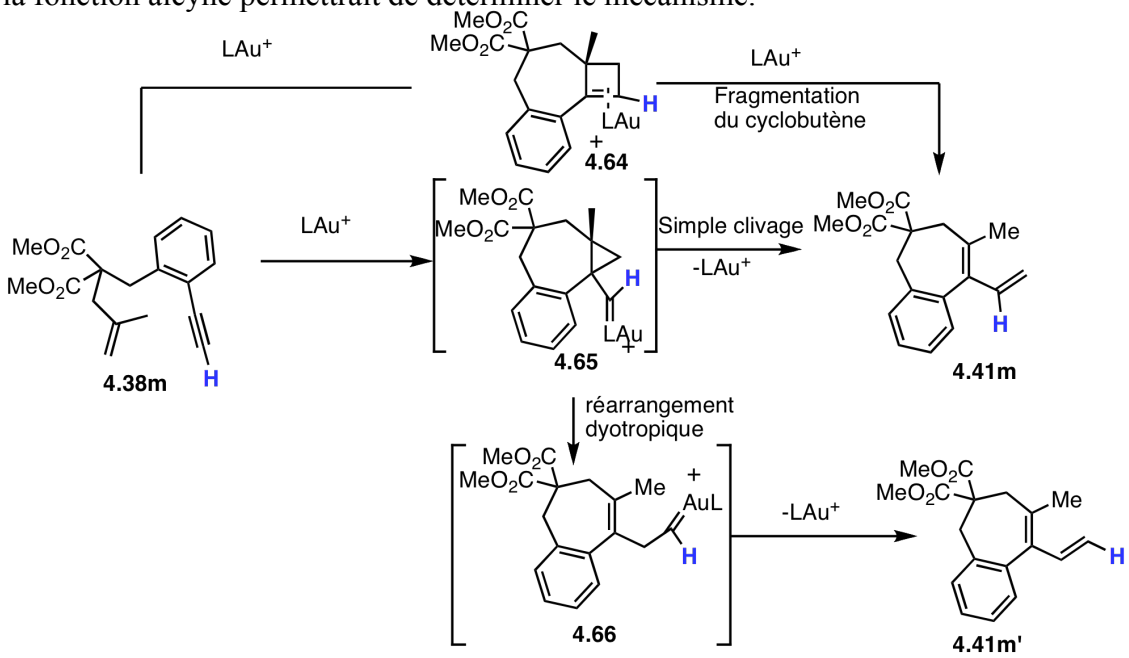


Schéma 33 : Mécanismes expliquant la formation de 4.41m

Cette expérience a été réalisée sur le substrat deutéré **4.38ad(D)**. Engagé dans les conditions de réactions, il fournit le produit **4.41ad(D)**, dont la constante de couplage entre les protons vinyliques (J = 18.1 Hz) ne laisse aucun doute sur la position du deutérium (en général la constante J_{trans} est autour de 17Hz pour ce type de substrat et J_{cis} est de l'ordre de 10 Hz). Ainsi le diène **6.41** obtenu est celui qui provient du double clivage du cyclopropane **4.65**.

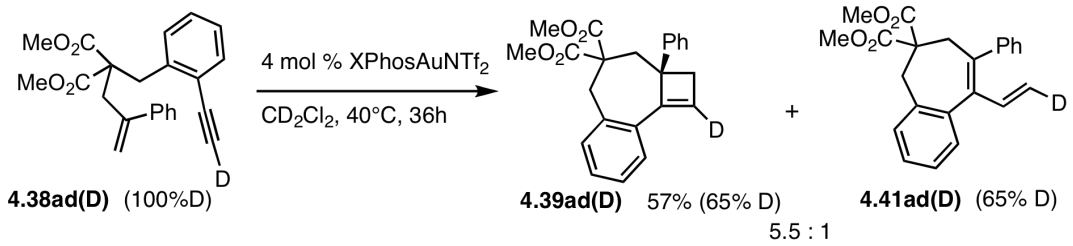


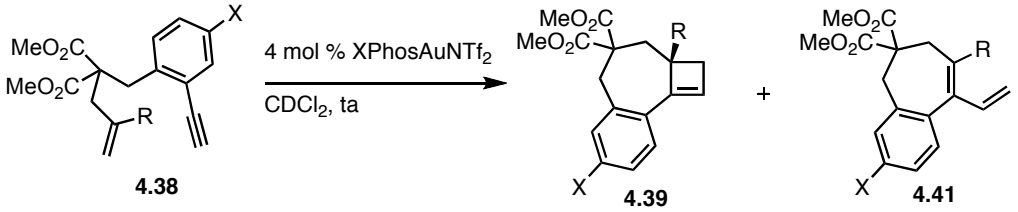
Schéma 34 : Expérience de deutération pour mettre en évidence le mécanisme de type double clivage

Nous avons cherché à modifier les ratios entre le cyclobutène **4.39** et le diène **4.41** en modifiant la stucture des substrats (tableau 4) :

- Différents groupements R ont été employés. Plus le groupe R est encombré, plus la formation de **4.66** est favorisée, ce qui augmente la formation du diène **4.41**. Mais l'encombrement de ce groupe défavorise très fortement la réaction. Avec les substrats **4.38m,ab** où l'encombrement du groupement R est faible (R = Me, Et), la réaction est terminée en quinze minutes, alors que pour les substrats **4.38ac-af** qui possèdent des groupes R encombrés (R = *i*-Pr, Ar) la réaction dure au moins 24 heures.

- La nature électronique des substituants du noyau aromatique n'a que peu d'influence. Un noyau aromatique électronique appauvri en électron comme dans le cas de l'ényne 1,8 **4.38ae** n'a qu'une faible influence sur le ratio entre le cyclobutène **4.39ae** et le diène **4.41ae** comparé à la réaction effectuée avec le composé **4.38ad**. Dans le cas d'un noyau aromatique riche comme l'ényne **4.38af**, seul le cyclobutène **4.39af** est formé, mais la précision de ce résultat est limitée par le faible avancement de cette réaction après 72 heures (16%, entrée 6).

Tableau 4 : Résultats de double fragmentation



Entrée	Substrat	R	X	Cyclobutène	Diène	Temps	Rendement Cyclobutène	Ratio **4.39**:**4.41**
1	**4.38m**	Me	H	**4.39m**	**4.41m**	15 min	85%	9 : 1
2	**4.38ab**	Et	H	**4.39ab**	**4.41ab**	5 min	85%	10.4 : 1
3	**4.38ac**	*i*-Pr	H	**4.39ac**	**4.41ac**	36 h	75%[a]	3.6 : 1
4	**4.38ad**	Ph	H	**4.39ad**	**4.41ad**	36 h	80%[a]	5.5 : 1
5	**4.38ae**	Ph	F	**4.39ae**	**4.41ae**	72h	52%[a]	3.8 : 1
6	**4.38af**	Ph	OMe	**4.39af**	**4.41af**	72h	16%[a]	1 : 0

a) au reflux du dichlorométhane

Ces résultats illustrent la difficulté d'effectuer des réactions de double fragmentation. Aucun substrat qui exploite ce mécanisme, n'a permis la formation exclusive des diènes de type **4.41**.

Une alternative à l'ouverture du cyclobutène, catalysée à l'or(I), est possible. Lorsque les substrats ne peuvent pas fragmenter en présence du complexe d'or, une ouverture thermique est possible. Ainsi, le cyclobutène **4.39ad** peut s'ouvrir thermiquement pour former le diène **4.41ad**. Cette transformation nécessite d'être au reflux du benzène, en effet le reflux du dichlorométhane ou du chloroforme ne permettent pas l'ouverture du cyclobutène.

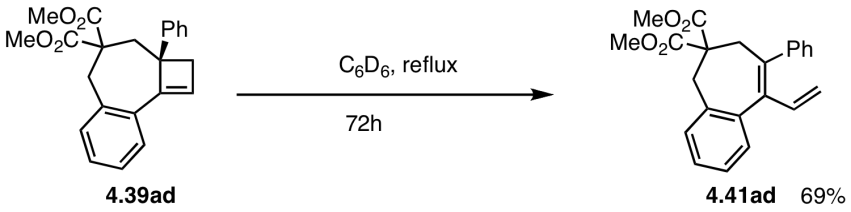
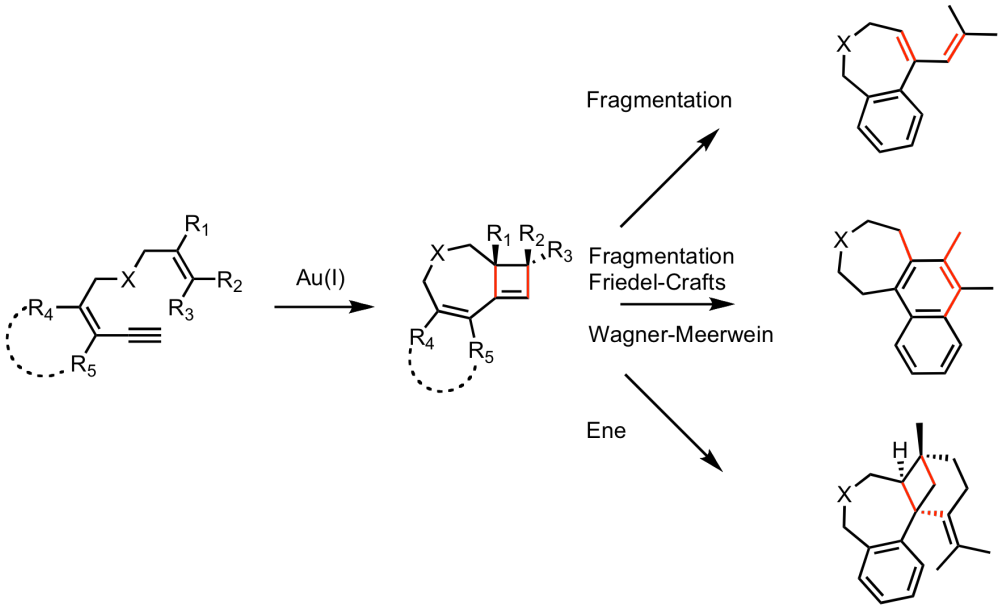


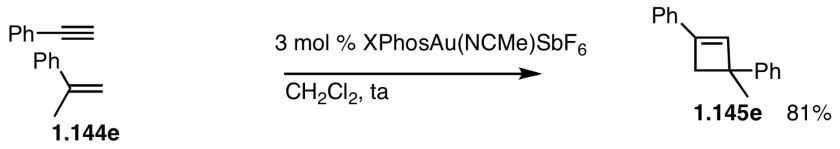
Schéma 35 : Ouverture thermique du cyclobutène 4.39ad

VI. Conclusions :

Ce projet a permis le développement d'un nouveau mode de cycloisomérisation des 1,8-énynes. La formation de nombreux cyclobutènes, et l'étude de la réactivité de ces derniers ont été réalisées. Nous avons montré que ces cyclobutènes pouvaient réagir en présence d'or dans des réactions telles que des fragmentations conduisant à des diènes, des cascades qui produisent des naphtalènes ou encore une réaction de type ène qui fournit des polycycles complexes.



Echavarren et son équipe[125] ont ainsi pu préparer des cyclobutènes par l'addition intramoléculaire d'une oléfine riche sur un alcyne pauvre. Cette réaction n'est efficace qu'avec un choix limité d'oléfines et d'alcynes. La réactivité de ces cyclobutènes en catalyse à l'or(I) n'a pas été étudiée.

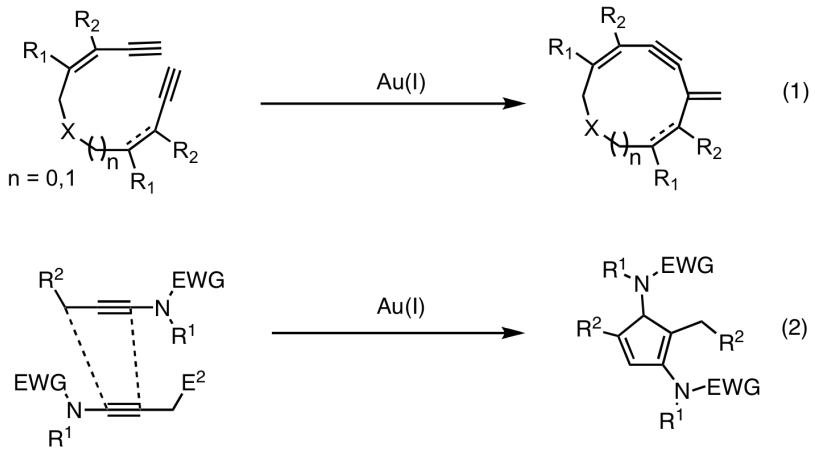


Chapitre 5 : Couplage inter- et intramoléculaires alcyne-alcyne

Introduction :

Les réactions de couplage entre deux fonctions alcynes en présence d'un catalyseur électrophile sont rares. Celles-ci nécessitent l'addition nucléophile d'une des fonctions alcynes sur un second alcyne activé par ce métal électrophile.

Ce chapitre présente deux travaux qui ont pour objet l'étude de ce type de couplage. Le premier est le développement d'une cycloisomérisation de diynes 1,10 qui permet d'obtenir des cycloalcynes fonctionnalisées (équation 1). Le second concerne le développement d'une réaction d'homodimérisation d'ynamides qui conduit à la formation de produits variés (équation 2).



Partie 1 : Couplage intramoléculaire alcyne-alcyne - Cycloisomérisation de diynes 1,10

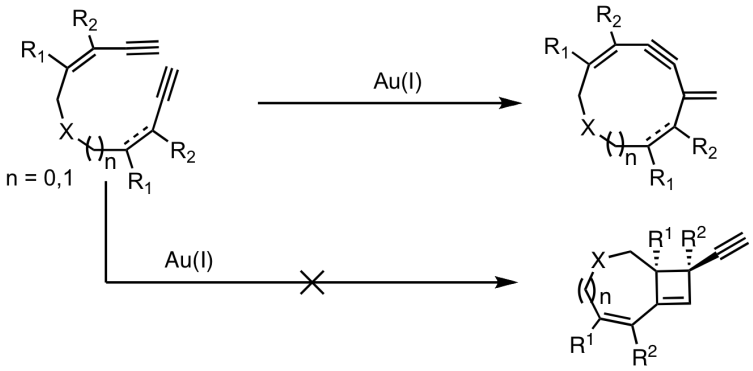
Ce travail a été réalisé sous la direction du Dr. Fabien Gagosz, la figure de diffraction aux rayons X a été réalisé par le Dr. Xavier Le Goff. L'ensemble des réactions a été mené par l'auteur du manuscrit. Ce travail a fait l'objet d'une publication :

An Unusual Access to Medium Sized Cycloalkynes by a New Gold(I)-Catalysed Cycloisomerisation of Diynes.

Odabachian, Y.;Le Goff, X.F.; Gagosz, F.; *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 8966.

I. Introduction :

Lors de notre étude sur la synthèse de cyclobutènes à partir d'énynes 1,8, nous avons été surpris que certains substrats ne fournissaient pas les cyclobutènes attendus. Ainsi, les substrats de type diynes 1,10 produisent des cycloalcynes qui contiennent un motif ényne 1,3 au lieu de donner des cyclobutènes. Ces produits inhabituels résultent de l'addition nucléophile d'une fonction alcyne sur un second alcyne activé par un complexe d'or(I). Ce type de réactivité n'a que très peu de précédents en catalyse à l'or. Les études mécanistiques ont permis de proposer un nouveau mécanisme pour les réactions catalysées à l'or.



Dans un premier temps, nous préesenterons les précédents de dimérisation d'alcynes métallocatalysés, et les différents produits pouvant être formés. Ensuite, les réactions catalysées à l'or qui sont utiles à la compréhension du mécanisme seront présentées. Enfin, la synthèse d'énynes 1,3 cycliques sera détaillée.

II. Les énynes 1,3 :

Les énynes 1,3 cycliques, tels que ceux qui ont été synthétisés lors de ce projet n'ont pas été étudiés. Les voies d'accès aux cycloalcynes de ce type seront détaillées par la suite.

L'intérêt des énynes 1,3 acycliques est immense. En effet, ce motif est présent dans de nombreuses molécules naturelles comme la notoryne[148] **5.1**, et dans des polymères synthétiques comme le composé **5.2** ayant des propriétés optoélectroniques.

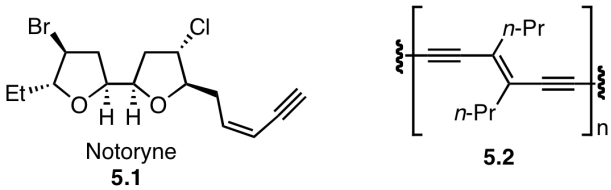


Schéma 1: Exemples de molécules qui possèdent un motig ényne 1,3

Les synthèses de ces énynes 1,3 sont nombreuses et variées. Quelques-unes sont brièvement présentées dans le schéma 2.

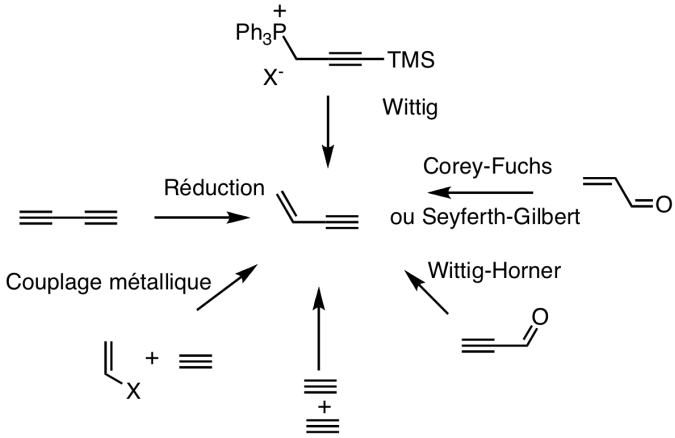


Schéma 2 : Méthodes permettant la préparation d'énynes 1,3

[148] a) Bohlmann, F.; Burkhardt, T.; Zdero, C. *Naturally Occurring Acetylenes*; Academic Press: New-York, 1973; b) Bohlmann, F.; Rode, K. M.; Zdero, C. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 537-541; c) Bohlmann, F.; Jakupovic, J. Phytochem. **1979**, *18,* 131-133.

Parmi les méthodes de synthèse d'énynes 1,3, les plus utiles sont :

- La réaction de Wittig[149] d'un phosphonium propargylique sur un aldéhyde.
- Une homologation de Seyferth-Gilbert ou une réaction de Corey-Fuchs[150], qui permettent d'accéder à des énynes 1,3 qui possédent respectivement un alcyne terminal ou un alcyne substitué à partir d'un aldéhyde α,β insaturé.
- Une réaction de Wittig-Horner[151] réalisé sur un aldéhyde ou une cétone propargylique.
- La monoréduction d'un diyne[152].
- Un couplage de Sonogashira[153] entre un vinyl halogéné et un alcyne terminal. Il est également possible d'utiliser d'autres types de couplages[154] entre un dérivé de vinyle et un dérivé d'alcyne.
- La dimérisation de deux alcynes. Ce point sera vu plus en détail par la suite. Cette méthode permet l'accès à de nombreux énynes cycliques ou acycliques.

Dans un premier temps, nous allons voir les possibilités de dimérisation métallocatalysée conduisant à des motifs énynes 1,3. Il s'agit du pendant intermoléculaire de la réaction de formation des cycloalcynes catalysée à l'or(I).

---

[149] Corey, E.J.; Ruden, R.A. *Tetrahedron Lett.,* **1973,** 1495-1499.
[150] a) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772; b) Sicre, C.; Cid, M. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5737-5739.
[151] a) Finn, P. W.; Bandara, M.; Butcher, C.; Finn, A.; Hollinshead, R.; Khan, N.; Law, N.; Murthy, S.; Romero, R.; Watkins, C.; Andrianov, V.; Bokaldere, R. M.; Dikovska, K.; Gailite, V.; Loza, E.; Piskunova, I.; Starchenkov, I.; Vorona, M.; Kalvinsh, I. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1630-1657. b) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, Jeffrey W. *J. Am. Chem.* Soc. **2004**, *126*, 14370-14371.
[152] réduction par des hydrures d'aluminium, de lithium ou des borohydrures sodium : a) Crousse, B.; Alami, M.; Linstrumelle, G. *Synlett,* **1997**, 992-994; c) Rao, A. V. R.; Reddy, E. R.; Sharma, G. V. M.; Yadagiri, P.; Yadav, J. S. *Tetrahedron,* **1986**, *42*, 4523-4532; d) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.,* **1992**, *33*, 2261-2264;
par hydrogènation sélective : e) Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta,* **1952**, *35*, 446-450.
[153] Sonogashira, K. ; Tohda, T. ; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467-4470.
[154] Diederich, F.; Stang, P.J. Ed. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999, 2nd Edition.

III. Dimérisations d'alcynes métallocatalysées qui fournissent des cycloalcynes :

III.1. Introduction :

L'addition d'un motif alcyne **5.3** sur un second motif alcyne **5.5** permet la formation d'énynes 1,3. Ces produits peuvent être obtenus par l'utilisation de différents métaux: le palladium[155], le rhodium[156], le ruthénium[157], le titane[158], l'uranium[159] ou l'yttrium[160]. Ces énynes 1,3 peuvent être produits selon trois mécanismes distincts. Dans tous les cas, la première étape est la formation d'un acétylure de métal **5.4** à partir de l'alcyne **5.3**. Lors de la complexation du second alcyne **5.5** sur cet acétylure, trois intermédiaires sont possibles. Ceux-ci conduisent aux isomères géminaux (*E*) et (*Z*) des dérivés de butènynes (schéma 3).

- La formation des dérivés du (*gem*)-butènyne peut s'expliquer par un mécanisme qui implique l'intermédiaire **5.6.** L'alcynure de métal **5.4** effectue une carbométallation de l'alcyne **5.5**, qui permet de former l'espèce métallée **5.7**. La protodémétallation de cette espèce conduit à l'ényne 1,3 qui possède une fonction *exo*-méthylène **5.8** (voie A).

- Le motif (*E*)-butènyne provient de l'intermédiaire **5.9**. Cet isomère de configuration de l'intermédiaire **5.6** fournit le vinyl métal **5.10**. La protodémétallation de ce dernier conduit à l'ényne 1,3 (*E*) **5.11** (voie B).

- Les dérivés du (*Z*)-butènyne nécessitent la formation du vinylidène métal **5.12**. Cet intermédiaire se réarrange pour former l'espèce métallée **5.13**. Sa protodémétallation permet d'accéder à l'ényne 1,3 linéaire (Z) **5.14** (voie C).

---

[155] a) Trost, B.M.; Matsubara, S.; Caringi, J.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8745; b) Trost, B.M.; Sorum, M.T.; Chan, C.; Harms, A.E.; Rüther, G. *J. Am. Chem. Soc.,* **1997**, *119*, 698; c) Gevorgyan, V.; Tsuboya, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.,* **2001**, *66*, 2743; d) Yang, C.; Nolan, S.P. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 591; e) Tsukada, N.; Ninomiya, S.; Aoyama, Y.; Inoue, Y. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2919.
[156] Katagiri, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Commun.,* **2008**, 3405.
[157] a) Katayama, H.; Yari, H.; Tanaka, M.; Ozawa, F. *Chem. Commun.*, **2005**, 4336; b) Nishibayashi, Y.; Yamanashi, M.; Wakiji, I.; Hidai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2909.
[158] Akita, M.; Yasuda, H.; Nakamura, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* **1984**, *57*, 480.
[159] Wang, J.; Kapon, M.; Berthet, J.C.; Ephritikine, M.; Eisen, M.S. *Inorg. Chim. Acta*, **2002**, *334*, 183.
[160] Komeyama, K.; Kawabata, T.; Takehira, K.; Takaki, K.; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7260.

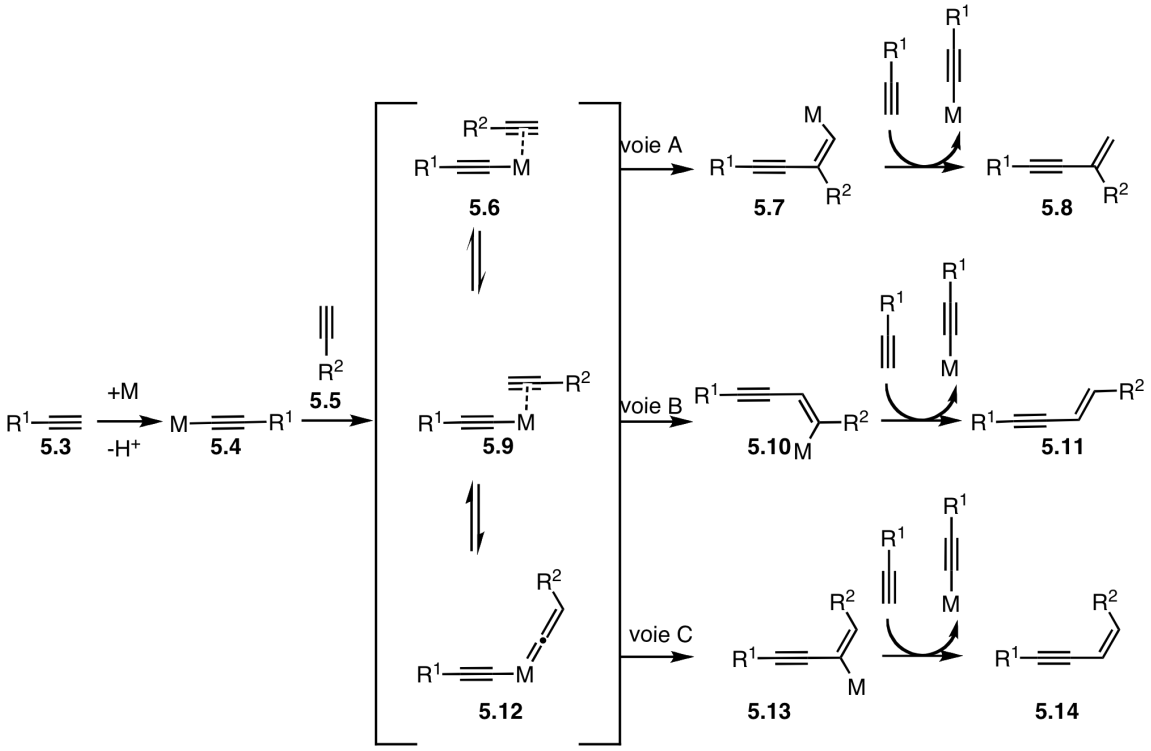


Schéma 3 : Mécanismes possibles pour les dimérisations d'alcynes métallocatalysées

Bien que ces trois voies semblent très proches, elles permettent l'obtention d'énynes de structures différentes. Un bon choix des conditions réactionnelles (métal, ligand) peut permettre d'obtenir un de ces trois produits sélectivement.

III.2. Exemples de réactions intermoléculaires de dimérisation d'alcynes:

Les réactions de formation d'énynes 1,3 décrites dans le paragraphe précédent peuvent être réalisées de manière intramoléculaire. Le produit obtenu lors de ces transformations dépend largement du métal et du ligand employés.

Les réactions présentées ci-dessous permettent une dimérisation croisée entre deux alcynes différents. La sélectivité proviendra des différences d'électrophilie et de nucléophilie des deux fonctions alcynes.

La fonction alcyne nucléophile doit être électroniquement riche. Pour cela, elle peut être substituée par un groupement silylé ou une chaîne alkyle. A l'opposé, la fonction alcyne électrophile doit être substituée par un groupement qui l'appauvrit en électrons (ester, vinyl ou phényl). Si ces conditions sont respectées les sélectivités sont excellentes.

Les trois mécanismes étudiés en amont sont possibles lors des réactions de dimérisation :

- On favorise la voie A lors de l'utilisation de métaux comme le titane[158], le palladium[155a,155b,155e] en présence d'un ligand phosphine riche, l'uranium[159], ou l'yttrium[160]. Des exemples sont présentés dans le schéma 4. permet d'obtenir les 1,3-énynes **5.17**, **5.20** et **5.24**. Il est possible d'utiliser un alcyne disubstitué **5.19** ou **5.22** comme électrophile. Dans ce cas, une bonne sélectivité n'est obtenue que lorsque la polarisation de cet alyne est suffisante (substitution par une fonction ester).

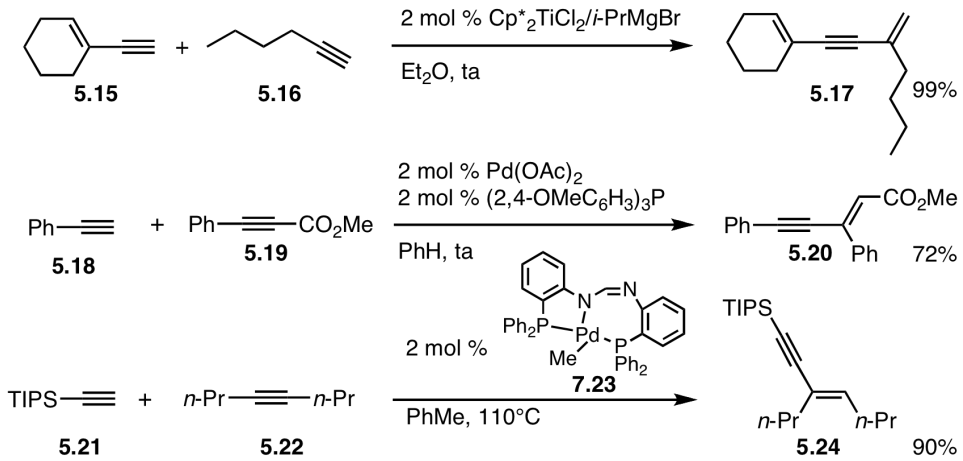


Schéma 4 : Exemples de dimérisation empruntant la voie A

- La voie B (schéma 5), qui correspond à une inversion de la régiosélectivité de la voie A, est le chemin réactionnel favorisé lors de l'utilisation de catalyseurs au palladium possèdant un ligand NHC[155d], ou au rhodium[156] en présence d'un ligand phosphine bidentate. Ces systèmes catalytiques permettent d'obtenir des énynes tels que **5.26**.

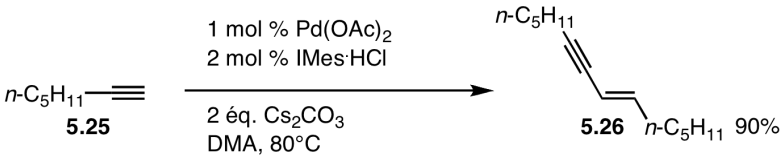


Schéma 5 : Exemple de réaction passant par la voie B

- La voie C est la voie majoritaire lors de l'emploi d'un vinylidène de ruthénium[157a] **5.29** comme catalyseur de réaction. Ce type de catalyseur favorise la formation d'un vinylidène métal intermédiaire (schéma 6).

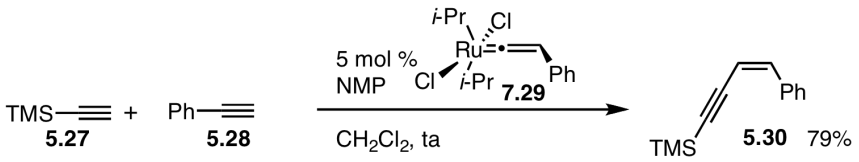


Schéma 6: Exemple de réaction empruntant la voie C

Afin de conduire à des dérivés de type cycloalcynes, des versions intramoléculaires ont également été développées.

III.3 Formation de cycloalcynes insaturés par dimérisation d'alcynes :

Alors qu'une dimérisation permet de suivre les voies A, B ou C. Lors d'une réaction intramoléculaire, la voie B est extrêmement défavorable.

- La voie A permet de former des cycloalcynes, qui contiennent un groupe *exo*-méthylène (schéma 7). Cette méthode permet de former des cycles à 12 chaînons au minimum, suite aux contraintes sur l'intermédiaire de type **5.6**. Ces transformations peut être réalisées à l'aide de catalyseurs à base de palladium[155a] ou d'yttrium[160]. Ainsi, les diynes **5.31** et **5.33** permettent la formation des macrocycles **5.32** et **5.34** respectivement.

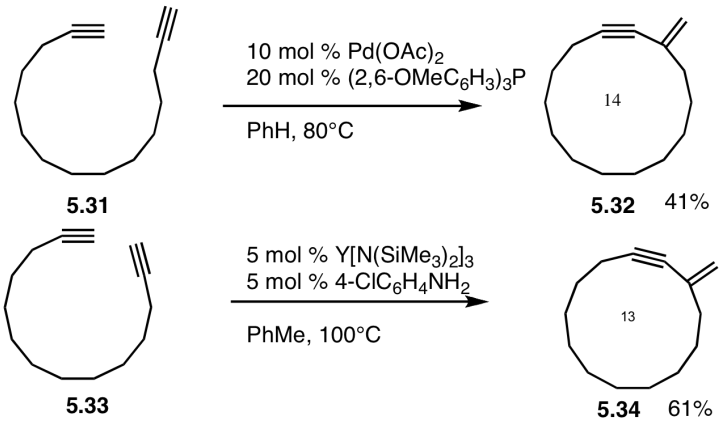


Schéma 7 : Cyclisations suivant la voie A

- La voie C permet la formation de cycles contenant un motif (Z)-1,3-ényne (schéma 8). Comme dans le cas des dimérisations croisées, il faut utiliser un catalyseur à base de ruthénium[157b] pour permettre la formation de cycloalcynes contenant entre 10 et 16

chaînons. Le ruthénium favorise un intermédiaire de type vinylidène métal. L'intermédiaire vinylidène métal confère moins de contrainte et favorise la formation de cycloalcynes de taille moyenne.

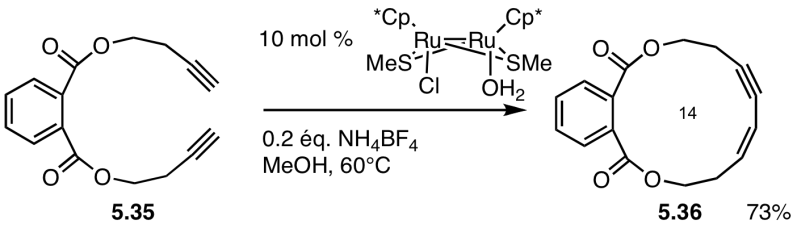


Schéma 8 : Formation de cycloalcyne suivant la voie C

Il est également possible de réaliser une séquence dimérisation d'alcynes/cyclisation (schéma 9). Ainsi le substrat **5.38**, qui ne peut fournir un cycloalcyne car l'intermédiaire serait trop contraint, fournit un mélange des produits **5.39** et **5.40**[160].

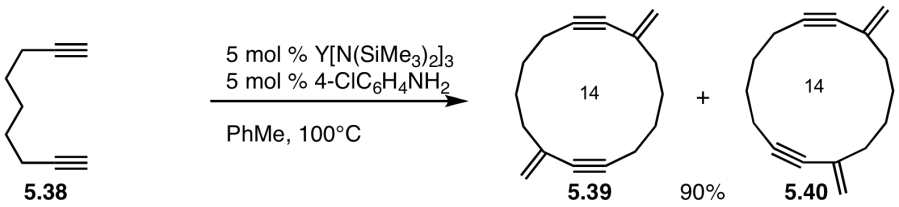


Schéma 9: Cascade d'une dimérisation d'alcynes, suivie d'une cyclisation de diyne

La prochaine partie présentera des transformations catalysées à l'or, dont les mécanismes présentent des similitudes avec la synthèse de cycloalcynes que nous avons développée.

IV. Réactions catalysées à l'or impliquant un intermédiaire acétylure d'or :

IV.1 Utilisation d'un acétylure d'or comme nucléophile :

Les acétylures d'or sont très faciles à préparer et à isoler en milieu basique (schéma 10). Le traitement du phénylacétylène **5.41** avec du méthanolate de sodium fournit l'acétylure de sodium. L'addition de chlorure de triphénylphosphine or à cet intermédiaire produit l'acétylure d'or[161] **5.42** avec un très bon rendement.

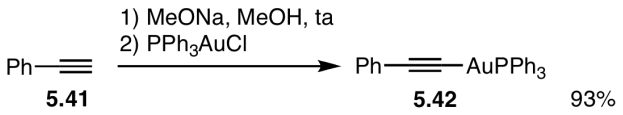


Schéma 10 : Préparation d'un acétylure d'or.

Ces alcynures d'or ont un caractère nucléophile. Ces dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence ce caractère. Ces acétylures d'or ont été additionnés sur des électrophiles tels que:

- Des iminiums[162] générées in *situ* (schéma 11). Une réaction multicomposants permet de préparer une amine propargylique **5.45** à partir d'un alcyne terminal **5.41**, d'un aldéhyde **5.43** et d'une amine secondaire **5.44** en présence d'un catalyseur d'or(III). Le mécanisme supposé commence par la réduction du sel d'or(III) en or(I). A l'aide de la base **5.44**, l'acétylure d'or intermédiaire **5.46** est formé. Ce dernier s'additionne sur l'iminium **5.47**, qui provient de la réaction de l'aldéhyde **5.43** avec l'amine **5.44**, pour former l'amine propargylique **5.45**.

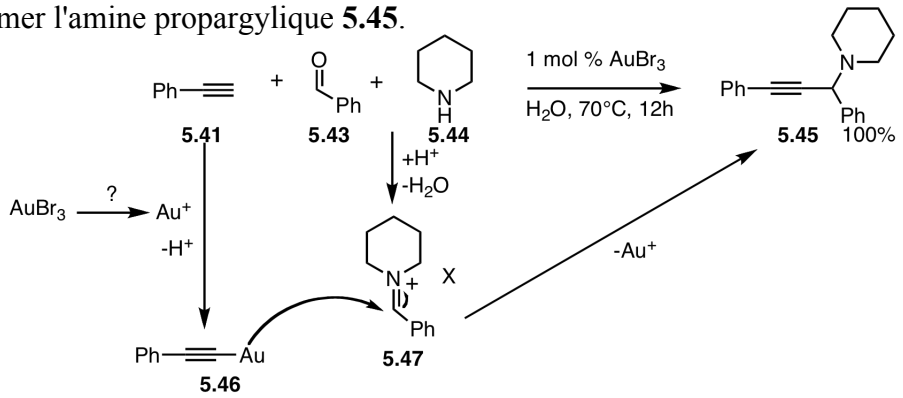


Schéma 11 : Préparation de propargylamines substituées.

[161] Bruce, M.I.; Horn, E.; Matisons, J.G.; Snow, M.R. *Aust. J. Chem.*, **1984**, *34*, 1163.
[162] Wei, C.; Li, C.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9584.

- Des aldéhydes activés[163] (schéma 12). l'acétylure de l'alcyne **5.41** s'additionne sur l'aldéhyde **5.43** activé par le triéthylorthoformate, pour préparer l'éther propargylique **5.48**. Il faut noter qu'aucune base n'est utilisé dans ce procédé.

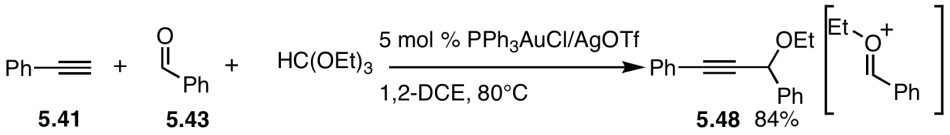


Schéma 12 : Préparation d'éthers propargyliques.

- Des trichloroacétimidates[164] (schéma 13). Cette réaction permet l'arylméthylation de l'alcyne **5.41**. Le trichloroacétimidate **5.49** sert de base pour la formation de l'acétylure intermédiaire. Une fois protoné, le substrat **5.49** possède un très bon groupe partant sur lequel l'alcynure peut s'additionner. Ce procédé permet la formation du dérivé de phénylacétylène benzylique avec un très bon rendement.

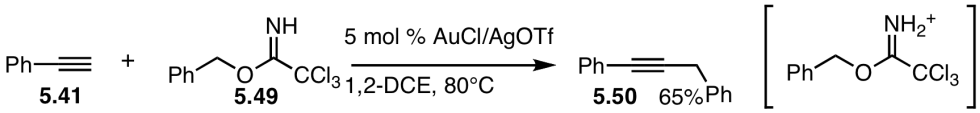


Schéma 13 : Préparation d'alcynes disubstitués.

[163] Li, C.; Mo, F.; Li, W.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6053.
[164] Li, C.; Li, W.; Wang, J. *Tetrahedron* Lett., **2009**, *64*, 2533

- Un oxonium[165] (schéma 14). La cyclisation du composé **5.51** catalysée à l'or permet de préparer le vinyl or intermédiaire **5.52**. La base de Hünig forme l'acétylure d'or intermédiaire. Ce dernier peut s'additionner sur l'intermédiaire **5.52** pour donner le chromène **5.53**.

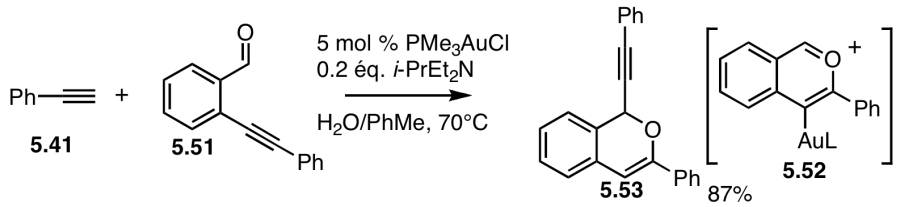


Schéma 14: Synthèse d'un dérivé de chromène.

Les acétylures peuvent donc servir de nucléophiles dans plusieurs transformations. Cependant, il sera vu dans la prochaine partie que les acétylures d'or peuvent également servir d'électrophiles lorsqu'ils sont aux-mêmes activés par un complexe d'or.

IV.2 Transformation catalysée à l'or par double activation d'un alcyne :

Toste et son équipe[166] ont réalisé une cycloisomérisation d'allènynes 1,5 en cyclopentènes par une réaction de type ène catalysée à l'or(I) (schéma 15). Dans leurs conditions de réactions, l'allènyne **5.54** fournit le dérivé de cyclopentène **5.55**.

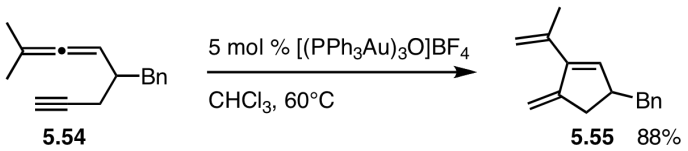


Schéma 15 : Synthèse de cyclopentènes catalysée à l'or(I)

Le mécanisme proposé, supporté par des calculs, est inhabituel. L'allènyne **5.54** est doublement activé par le catalyseur pour former le composé **5.56**. L'addition d'une des insaturations de l'allène sur l'alcyne conduit au vinyl diauré **5.57**. Ce dernier subit ensuite un transfert d'hydrogène, pour fournir un nouvel intermédiaire diauré **5.58**. Le transfert du catalyseur produit le cyclopentène **5.55** et boucle le cycle catalytique.

---

[165] Yao, X.; Li, C.J. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1953.
[166] Cheong, P.H.-Y.; Morganelli, P.; Luzung, M.R.; Houk, K.N.; Toste, D.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 4517.

Les calculs supportent également le fait que le complexe d'or préfère se complexer sur un acétylure d'or que sur un allène, alors que l'énergie nécessaire à la coordination de ce même complexe sur un alcyne ou un allène est du même ordre de grandeur.

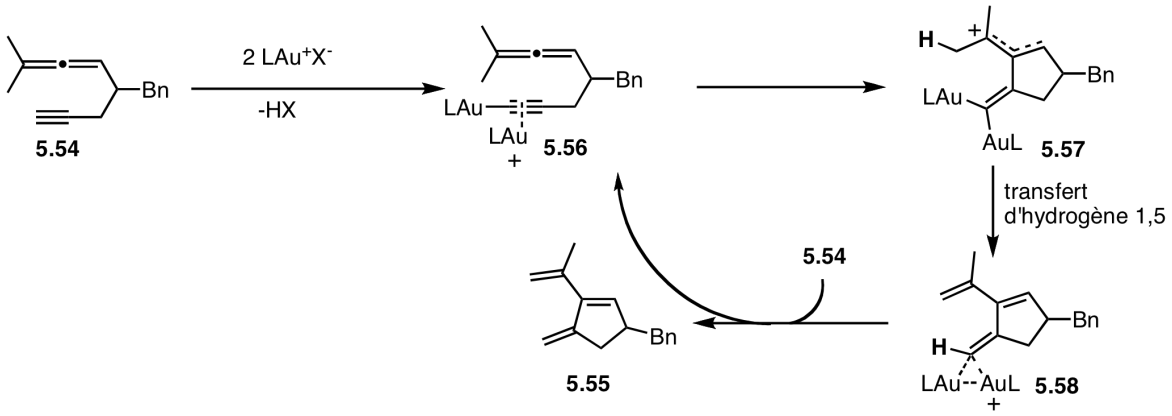


Schéma 16 : Mécanisme proposé pour la formation des cyclopentènes fonctionalisés

Cette réaction permet la formation de cyclopentènes substitués par un mécanisme nécessitant l'intervention de deux molécules de catalyseur.

V. Cycloisomérisation de diynes 1,6 catalysée à l'or(I) :

Très peu d'exemples de cycloisomérisations[167] de diynes 1,6 existent. Liu et son équipe[168] ont cyclisomérisé le diyne **5.59** en polycycle **5.60** (schéma 17). Cette transformation est une cycloaddition [3+2] formelle, permettant la création de deux nouvelles liaisons C-C.

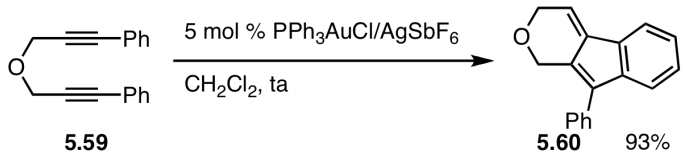


Schéma 17 : Cycloisomérisation de 1,6-diyne

[167] Shibata, T.; Fujiwara, R.; Takano, D. *Synlett*, **2005**, 2062.
[168] Lian, J.J.; Chen, P.C.; Lin, Y.P.; Ting, H.C.; Liu, R.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11372.

Deux mécanismes ont été proposés pour cette transformation :

- Le premier suppose que le nucléophile est l'un des noyaux aromatiques (schéma 18). L'addition de type 9-*endo* de ce noyau aromatique sur l'intermédiaire **5.61** forme le vinyl or **5.62**. Ce dernier s'isomérise pour former l'intermédiaire **5.63**. Par la suite, l'intermédiaire **5.64** est obtenu soit par une réaction de type Nazarov, soit par une cyclisation du vinyl or de façon 5-*endo-dig*. La démétallation de ce dernier intermédiaire forme le produit **5.60**. Ce mécanisme n'est que peu probable. En effet, la formation de l'intermédiaire **5.62** par une cyclisation de type 9-*endo* paraît extrêmement difficile.

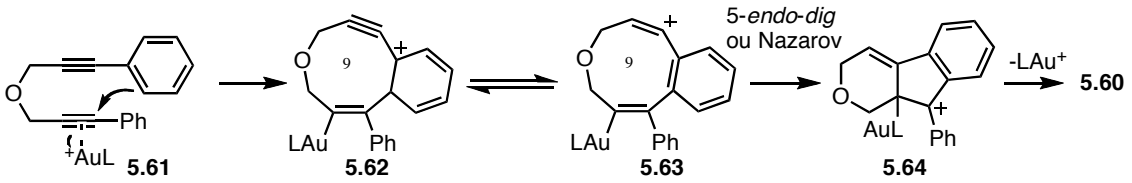


Schéma 18 : Mécanisme impliquant l'addition nucléophile du noyau aromatique

- Le second mécanisme basée sur l'utilisation de l'une des deux fonctions alcynes comme nucléophile (schéma 19). L'activation de l'autre fonction alcyne par le complexe d'or(I) initie l'addition nucléophile du second alcyne selon un mode 6-*exo*. Cela forme intermédiairement le vinyl or **5.65**. Le piègeage du carbocation vinylique par le noyau aromatique conduit à **5.66**. La démétallation de ce dernier fournit le produit **5.60**.

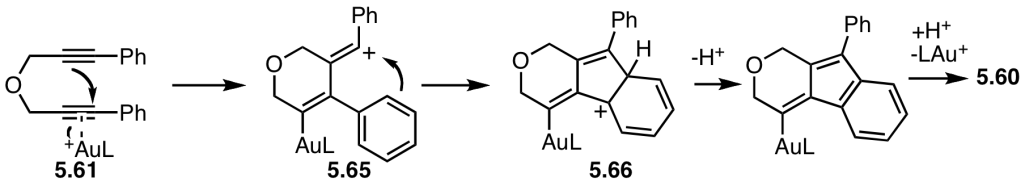


Schéma 19 : Mécanisme impliquant l'addition nucléophile d'une fonction alcyne

Le premier de ces mécanismes utilise des étapes déjà connues dans le domaine de la catalyse à l'or, mais les cyclisations de type 9-*endo* catalysées à l'or sont extrêmement rares, et la formation de l'intermédiaire **5.62** semble difficile. Le second mécanisme implique

l'addition nucléophile d'un alcyne sur un alcyne activé par l'or, ce qui est un processus rare, mais ce mécanisme semble plus probable dans le cas de cette transformation.

Bien qu'il soit difficile de déterminer quel est le mécanisme favorisé avec certitude, ce type de transformation est un des premiers exemples de cycloisomérisation de diynes 1,6.

VI. Formation de cycloalcynes par catalyse à l'or(I) :

VI.1 Origine du projet :

Durant notre étude sur la formation des cyclobutènes par cycloisomérisation d'énynes 1,8, le substrat **5.67** a été engagé dans les conditions de réaction que nous avions alors optimisées (schéma 20). Nous nous attendions à ce que le composé **5.67** mène au cyclobutène **5.68**. Sa fragmentation aurait pu conduire au diène **5.69**, qui se serait alors cycloisomérisé pour former le composé **5.70**. Mais en lieu et place de cette transformation, l'ényne **5.67**, mis en présence de 4 mol % de $XPhosAuNTf_2$ dans un solvant chloré deutéré, a fourni le cycloalcyne **5.71**.

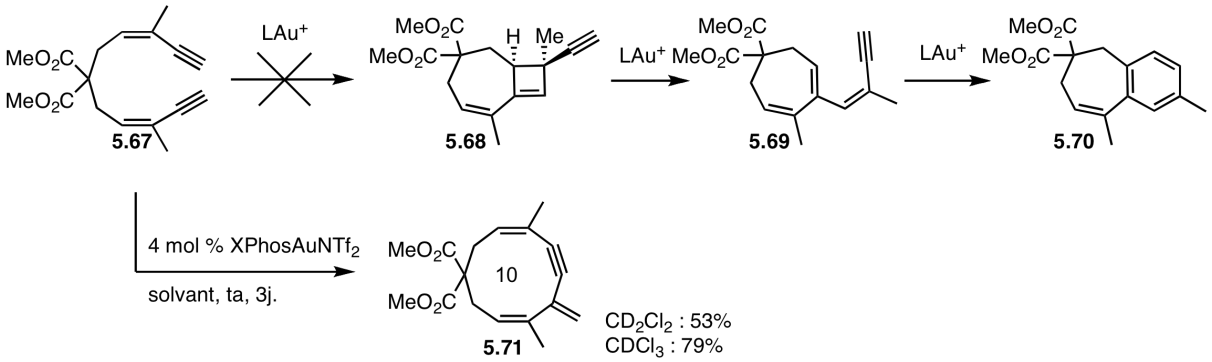


Schéma 20 : Origine du projet

Le composé **5.71**, malgré ses nombreuses insaturations, est stable en présence du complexe d'or $XPhosAuNTf_2$. La formation de cycloalcynes de ce type est rare, comme nous l'avons vu précédemment. Très peu de réactions catalysées à l'or font appel à la nucléophilie des alcynes, ou à la formation de cycles à 9 ou 10 chaînons. Cette réaction permet d'observer une réactivité nouvelle des complexes d'or.

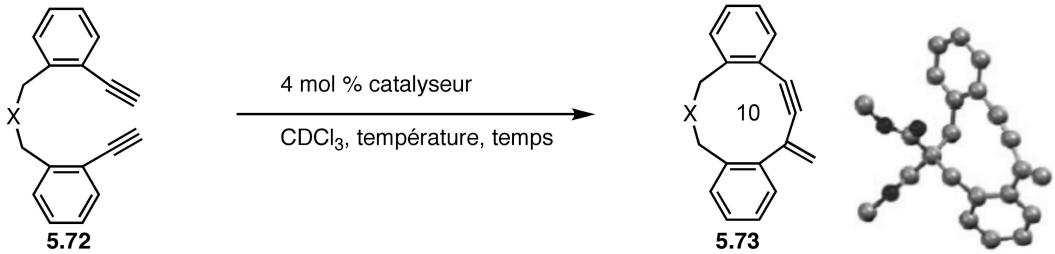
VI.2 Optimisation de la réaction :

L'optimisation de la réaction a été réalisée sur le diyne **5.72**. Toutes les réactions d'optimisation ont été menées dans le chloroforme deutéré (tableau 1). Dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la formation de **5.71**, le cycloalcyne **5.73** est synthétisé avec un excellent rendement de 95% en 40 heures (entrée 1). Lorsque la réaction est effectuée au reflux du chloroforme deutéré, le rendement est de 98% avec un temps de réaction de 2 heures (entrée 2). Nous avons ensuite conservé ces conditions en faisant varier le catalyseur : PPh_3AuNTf_2 (entrée 3) ne permet pas la formation du cycloalcyne **5.73** avec un rendement satisfaisant. L'utilisation de $PPh_3Au(NCMe)SbF_6$ ou de $XPhosAu(NCMe)SbF_6$ ne permet pas d'observer la moindre trace du produit **5.73**. Il a été vérifié qu'un acide de Brønsted ne permet pas la formation du cycloalcyne (entrée 6-7).

L'échec de la réaction, lorsqu'elle est menée catalyseur possèdant un contre-ion hexafluoroantimonate est surprenante (entrées 2 et 6).

Une figure de diffraction aux rayons X du composé **5.73** a pu être obtenue.

Tableau 1 : Optimisation de la réaction de formation du cycloalcyne 573



5.72 X = $C(CO_2Me)_2$ **5.73**

Entrée	Catalyseur	Température	Temps	Rendement
1	$XPhosAuNTf_2$	20°C	40h	95%
2	$XPhosAuNTf_2$	60°C	2h	98%
3	PPh_3AuNTf_2	60°C	24h	12%[a]
4	$PPh_3Au(NCMe)SbF_6$	60°C	24h	0%
5	$XPhosAu(NCMe)SbF_6$	60°C	24h	0%
6	$HNTf_2$	20°C	24h	0%
7	$HNTf_2$	60°C	24h	0%

a) Rendement RMN

VI.3 Etendue de la réaction :

Trois types de substrats ont été étudiés afin de prouver la généralité de cette réaction: des diynes 1,10 symétriques, des diynes 1,10 non symétriques et des diynes 1,9 non symétriques. Ces substrats permettant d'obtenir des cycloalcynes à 9 ou 10 chaînons.

VI.3.a Diynes 1,10 symétriques :

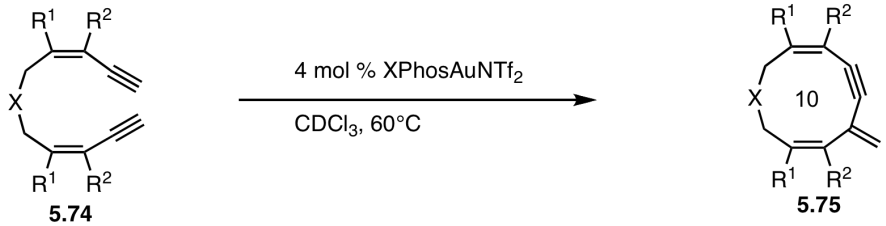
Dans le cas des diynes 1,10 symétriques **5.67, 5.72** et **5.74a-g**, la réaction s'est révélée générale (tableau 2). Dans les conditions adéquates, les cycloalcynes **5.71**, **5.73** et 5**.75a-g** ont pu être isolés avec des rendements allant de 70 à 98%. Dans le cas de la formation du cycloalcyne **5.71**, nous avons pu réduire le temps de réaction à 8 heures, et améliorer le rendement (85%) par rapport aux conditions non optimisées utilisées précédemment.

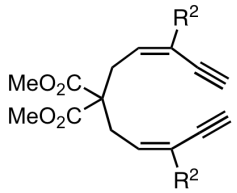
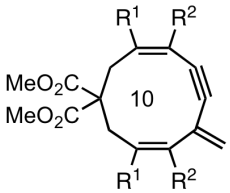
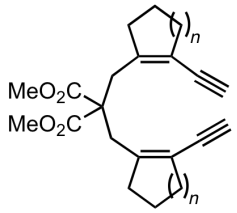
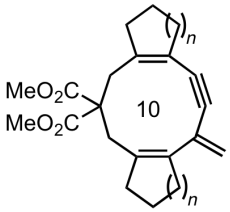
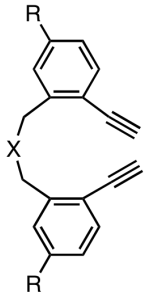
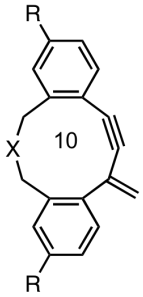
Le substituant présent sur l'alcène peut être un groupement méthyl (entrée 1), un noyau aromatique (entrées 2-3) ou un cycloalkyle (entrées 4-5). L'efficacité de la réaction sera plus grande avec une chaîne alkyle ou un noyau aromatique pauvre comme substituant de l'alcène. Cette réaction est également efficace avec un dérivé de cyclohexène (entrée 5). Par contre, elle se déroule avec difficulté avec un dérivé de cyclopentène (entrée 4), il faut alors utiliser 8 mol % de catalyseur et la conversion reste incomplète après 48 heures. Cette difficulté provient probablement des contraintes géométrique de la molécule.

La fonction alcène peut être substituée par un noyau aromatique (entrées 6-9). Ces substrats fournissent les cycloalcynes attendus avec d'excellents rendements et dans des temps de réactions réduits lorsque le noyau aromatique n'est pas enrichi (entrées 6-8). Par contre, un noyau aromatique riche (entrée 9) augmente sensiblement le temps de réaction.

Notons enfin que les fonctions esters peuvent être remplacées par des groupes diacétoxyméthyles sans perte d'efficacité (entrée 7).

Tableau 2 : Résultats de la réaction sur des 1,10-diynes symétriques



Entrée	Substrat		Temps	Produit	Rendement
					
1	R^2 = Me	**5.67**	8 h	**5.71**	85%
2	R^2 = Ph	**5.74a**	17 h	**5.75a**	95%
3	R^2 = *p*-FC_6H_4	**5.74b**	2 h	**5.75b**	89%
					
4	*n* = 1	**5.74c**	48 h	**5.75c**	70%[a,b]
5	*n* = 2	**5.74d**	18 h	**5.75d**	82%
					
6	R = H, X = $C(CO_2Me)_2$	**5.72**	2 h	**5.73**	98%
7	R = H, X = $C(CH_2OAc)_2$	**5.74e**	1 h	**5.75e**	90%
8	R = F, X = $C(CO_2Me)_2$	**5.74f**	1 h	**5.75f**	98%
9	R = OMe, X = $C(CO_2Me)_2$	**5.74g**	8 h	**5.75g**	91%

a) Rendement RMN b) 8 mol % $XPhosAuNTf_2$

VI.3.b Diynes 1,10 non symétriques :

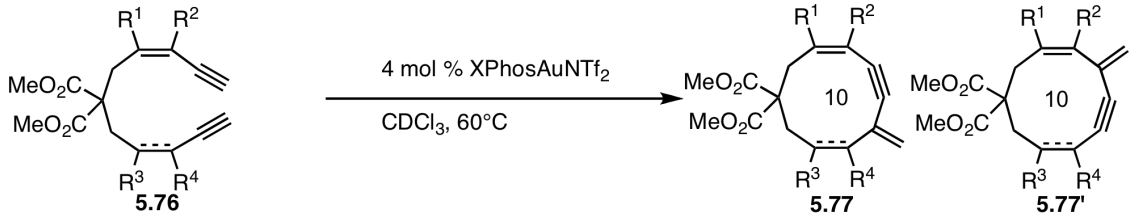
Les bons résultats obtenus avec les diynes 1,10 symétriques nous ont conduit à nous intéresser aux cas des diynes 1,10 non symétriques.

Les résultats des études sur les diynes 1,10 non symétriques sont exposés dans le tableau 3. Les diynes non symétriques **5.76a-g** fournissent un mélange des isomères des cycloalcynes **5.77a-g** et **5.77'a-g**. Les temps de réactions et les rendements sont très satisfaints (0.5-13 heures, 76 à 93%). Les composés **5.76a-c** qui possèdent deux liaisons

insaturées conjuguées aux fonctions alcynes fournissent les cycloalcynes correspondants **5.77a-c** et **5.77a'-c'** rapidement et de manière efficace mais avec peu de sélectivité (entrée 1-3).

Supprimer la conjugaison d'un des alcynes ne change pas l'efficacité de la réaction, mais augmente grandement la sélectivité (entrée 4-7). Elle peut être excellente pour les diynes **5.76d-e** ou complète pour le diyne **5.76f**. Le motif alcyne nucléophile est principalement le motif non conjugué. En effet, une chaîne alkyle enrichira davantage la fonction alcyne qu'un groupement vinyl.

Tableau 3 : Résultats pour les diynes 1,10 asymétriques



Entrée	Substrat		Temps	Produits		Rendement	Ratio 5.77:5.77'
1	R^3 = H, R^4= Me	**5.76a**	6 h	**5.77a**	**5.77'a**	85%	1:1
2	R^3-R^4= -$(CH_2)_4$-	**5.76b**	0.5 h	**5.77b**	**5.77'b**	85%	1:1.5
3	R^3-R^4= -$(CH_2)_3$-	**5.76c**	1 h	**5.77c**	**5.77'c**	93%	1:2.4
4	R = H	**5.76d**	6 h	**5.77d**	**5.77'd**	86%	10:1
5	R = F	**5.76e**	6 h	**5.77e**	**5.77'e**	84%	20:1
6	R^1 = H, R^2 = Ph	**5.76f**	13 h	**5.77f**	**5.77'f**	87%	1:0
7	R^1-R^2= -$(CH_2)_4$-	**5.76g**	5 h	**5.77g**	**5.77'g**	76%	5.7:1

Par contre, il n'a pas été possible de réaliser cette réaction sur (schéma 21) : le diyne **5.76h**, où aucune des deux fonctions alcynes n'est conjuguée à un alcène; les diynes **5.76i** et **5.76j**, pour lesquels une des fonctions alcynes est substituée par un atome de brome ou un groupe méthyle. Il est donc essentiel de conserver la conjugaison sur une des deux fonctions alcynes, afin d'augmenter la rigidité du système et l'électrophilie d'une des fonctions alcynes. Il est également important de n'avoir que des alcynes terminaux.

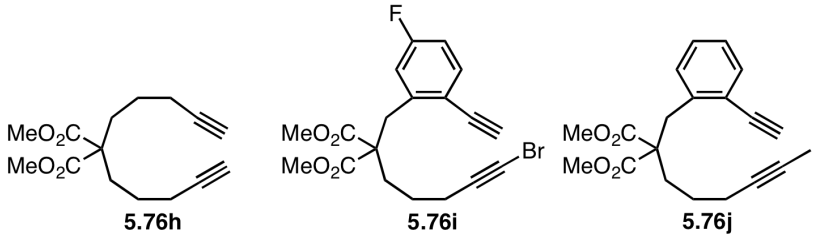


Schéma 21 : 1,10-diynes ne permettant par la formation de cycloalcynes

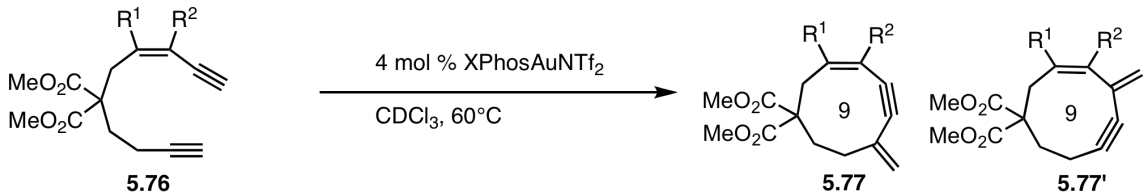
Cette réaction est donc très efficace pour la préparation de cycloalcynes à 10 chaînons. La formation de cycloalcynes à 8, 9 ou 11 chaînons serait très utile pour diversifier les applications de cette transformation.

VI.3.c Diynes 1,9 non symétriques :

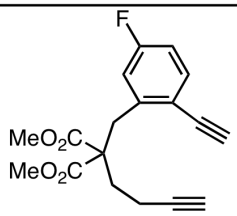
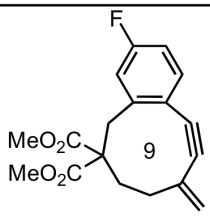
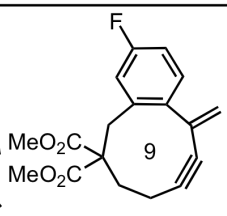
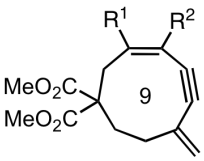
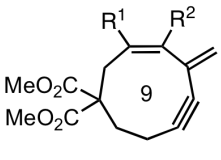
L'utilisation de diynes 1,9 a permis la préparation de cycloalcyne à 9 chaînons avec de très bons rendements (tableau 4), mais avec une sélectivité moins grande que celle observée pour la synthèse de cycloalcyne à 10 chaînons.

En comparant l'entrée 1 du tableau 4 avec l'entrée 5 du tableau 3 ou l'entrée 2 du tableau 4 avec l'entrée 7 du tableau 3, cette différence de sélectivité est flagrante. La géométrie de la molécule peut expliquer cette différence : la fonction alcyne nucléophile est plus proche de l'alcyne activé par l'or(I) que dans le cas précédent. Quel que soit le nucléophile, cette proximité va faciliter son addition et par conséquent diminuer la sélectivité. Effectuer la réaction dans des conditions plus douces pourrait augmenter cette sélectivité. Il reste remarquable que cette réaction soit tout aussi efficace pour préparer des cycloalcynes à 9 chaînons.

Tableau 4 : Résultats des cycloisomérisations des diynes 1,9



5.76 **5.77** **5.77'**

Entrée	Substrat	Temps	Produits		Rendement	Ratio **5.77**5.77'
1	 **5.76k**	5 h	 **5.77k**	 **5.77'k**	88%	3.3:1
2	R^1-R^2 = -$(CH_2)_4$- **5.76l**	6 h	 **5.77l**	 **5.77'l**	88%	1.7:1
3	R^1= H, R^2= *p*-FC_6H_4 **5.76m**	6 h	**5.77m**	**5.77'm**	82%	5.2:1

A la vue de ces résultats positifs, le diyne 1,8 **5.76n** et le diyne 1,11 **5.76o** ont été soumis aux mêmes conditions réactionnelles (schéma 22). Cependant, ils n'ont pas permis la formation des cycloalcynes à 8 et 11 chaînons correspondants.

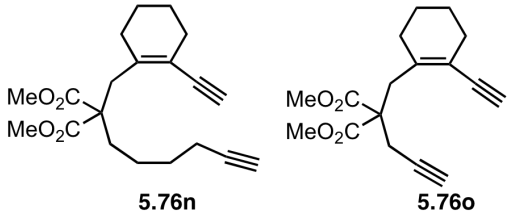


Schéma 22 : Diynes 1,8 et 1,11 testés dans les conditons de réactions.

Cette réaction permet donc de préparer de manière très efficace des cycloalcynes à 9 ou 10 chaînons à partir de 1,9 et 1,10-diynes. Les limitations à cette transformation résident dans la nécessité d'avoir une des deux fonctions alcynes conjuguée, et que les deux fonctions alcynessoient terminales.

Le mécanisme proposé pour cette réaction sera présenté dans les paragraphes qui suivent. Il est supporté par des expériences réalisées sur des substrats deutérés, qui nous ont permis d'écarter certains chemins réactionnels plausibles.

VI.4 Mécanisme de la transformation :

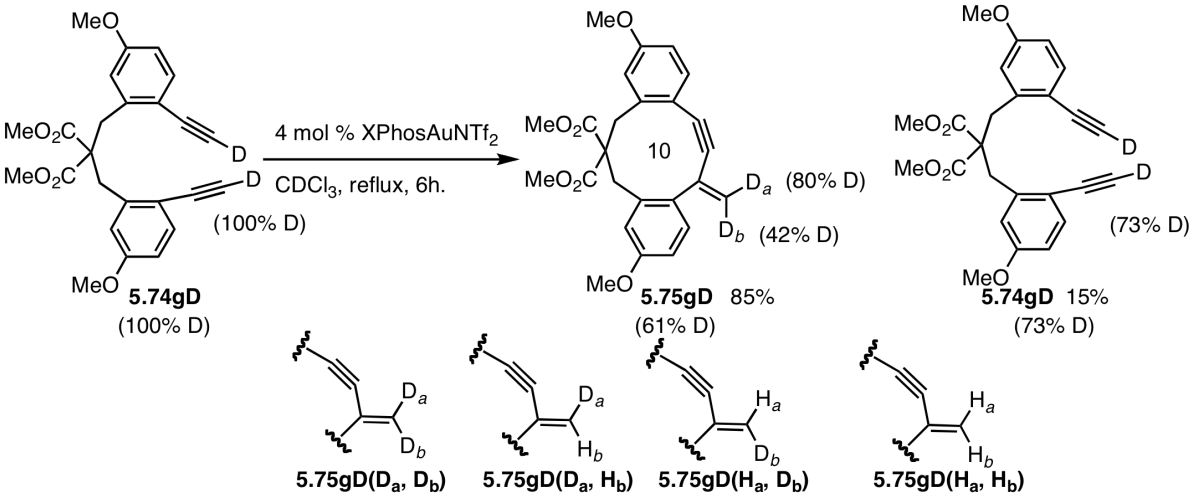
VI.4.a Résultats des expériences réalisées avec un diyne deutéré :

Quatre expériences utilisant un substrat marqué au deutérium ont été réalisées pour tenter d'élucider le mécanisme de cette transformation :

- l'expérience A (tableau 5): elle suit la procédure générale de catalyse avec le diyne deutéré **5.74gD**. La conversion et la distribution stéréoisotopique ont été déterminées par RMN du proton.
- l'expérience B (tableau 6): elle suit la procédure générale avec le diyne deutéré **5.74gD** dans du $CDCl_3$ saturé en H_2O. La conversion et la distribution stéréoisotopique ont été déterminées par RMN du proton.

Les résultats de ces expériences sont présentés dans les tableaux 5 et 6 :

Tableau 5 : Résultats de l'expérience A :

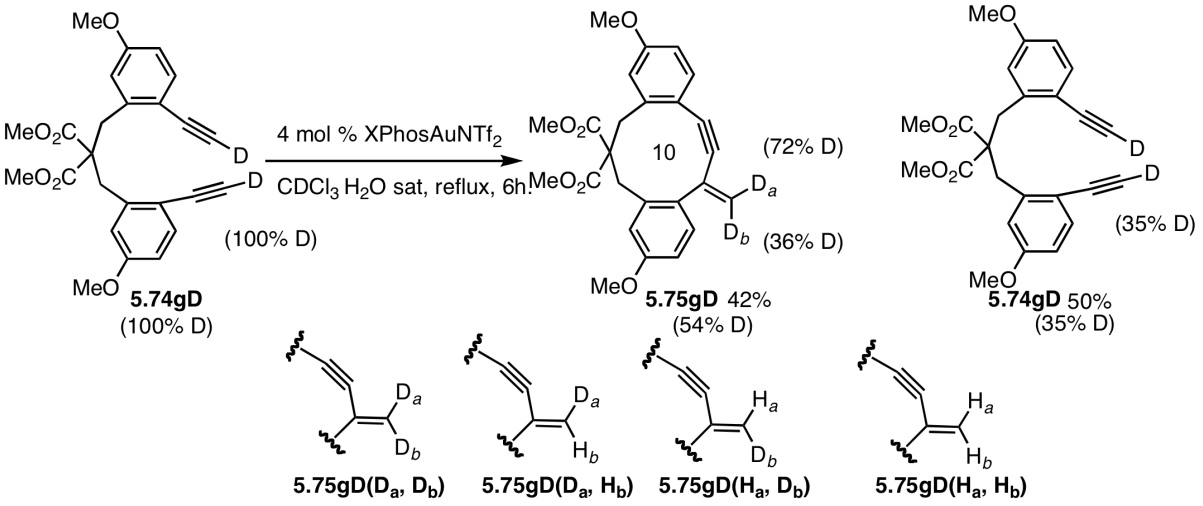


t(h)	Pourcentage de deutération de **5.74gD** non réagi	Rendement RMN de **5.75gD**	Distribution stéréoisotopique de **5.75gD**				D_a%	D_b%
			(D_a, D_b)	(D_a, H_b)	(H_a, D_b)	(H_a, H_b)		
0	100%	0%	-	-	-	-	-	-
0.5	85%	32%	25%	59%	4%	12%	84%	29%
1	84%	48%	27%	56%	6%	12%	84%	33%
2	82%	58%	30%	52%	6%	12%	82%	36%
3.5	77%	73%	32%	49%	7%	12%	81%	39%
6	73%	85%	34%	46%	8%	12%	80%	42%

De nombreuses observations peuvent être tirées de l'expérience A. La formation du cycloalcyne à partir de **5.74gD** s'effectue au prix d'une diminution importante de la quantité de marquage en deutérium (61% D en moyenne). Il est étonnant d'observer que le composé **5.75gD(Da, Db)** n'est pas majoritaire, au profit du composé **5.75gD(Da, Hb)**. La quantité du composé **5.75gD(Ha, Db)** augmente sensiblement au cours de la réaction, et le composé **5.75gD(Ha, Hb)** est présent dans les mêmes proportions quel que soit l'avancement de la réaction.

On constate qu'une partie du marquage en deutérium du diyne **5.74gD** est perdu dans la réaction sans que le composé n'ait réagi. Cette perte est fréquente lors de réactions catalysées à l'or(I) et s'explique par la formation et la protodémétallation d'un acétylure d'or.

Tableau 6 : Résultats de l'expérience B



5.75gD(D_a, D_b) **5.75gD(D_a, H_b)** **5.75gD(H_a, D_b)** **5.75gD(H_a, H_b)**

t(h)	Pourcentage de deutération de **5.74gD** non réagi	Rendement RMN de **5.75gD**	Distribution stéréoisotopique de **5.75gD** (D_a, D_b)	(D_a, H_b)	(H_a, D_b)	(H_a, H_b)	D_a%	D_b%
0	100%	0%	-	-	-	-	-	-
0.5	81%	27%	22%	63%	0%	15%	85%	22%
1	70%	35%	25%	57%	3%	15%	82%	28%
2	62%	38%	25%	55%	3%	17%	80%	28%
3.5	50%	41%	26%	52%	6%	16%	78%	32%
6	35%	42%	28%	44%	8%	20%	72%	36%

L'expérience B conforte les résultats de l'expérience A. Réalisée dans du chloroforme saturé en eau, elle présente des résultats proches de ceux de l'expérience A, mais avec une plus grande perte du marquage en deutérium.

Pour expliquer ces résultats, quatre mécanismes ont été considérés (schéma 23). Ils impliquent :

- l'addition nucléophile d'un alcyne sur un alcyne activé par l'or (simple activation).
- l'addition nucléophile d'un acétylure d'or sur un alcyne activé par l'or (double activation).
- l'addition nucléophile d'un alcyne sur alcynure d'or activé par l'or (double activation).

- L'addition d'un acétylure d'or sur un acétylure d'or activé par l'or (triple activation).

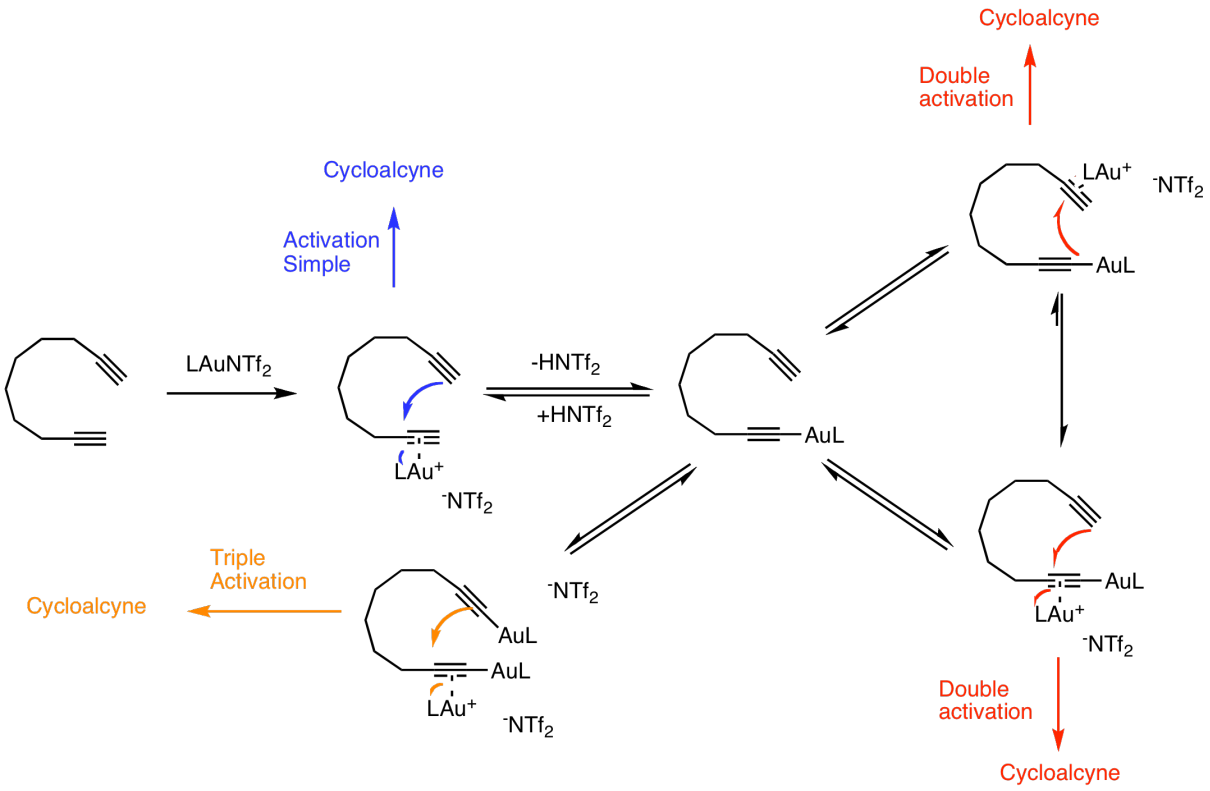


Schéma 23 : Mécanismes considérés

VI.4.b Addition nucléophile d'un alcyne sur un alcyne activé par l'or (simple activation) :

Ce mécanisme implique la coordination du complexe cationique d'or à l'une des fonctions alcynes du diyne **5.78**. L'espèce coordinée **5.80** permet l'addition nucléophile du second alcyne, qui génère une nouvelle liaison C-C, un carbocation vinylique et un vinyl or (**5.81**). Une démétallation stéréosélective permet d'obtenir le cycloalcyne **5.79** (schéma 24).

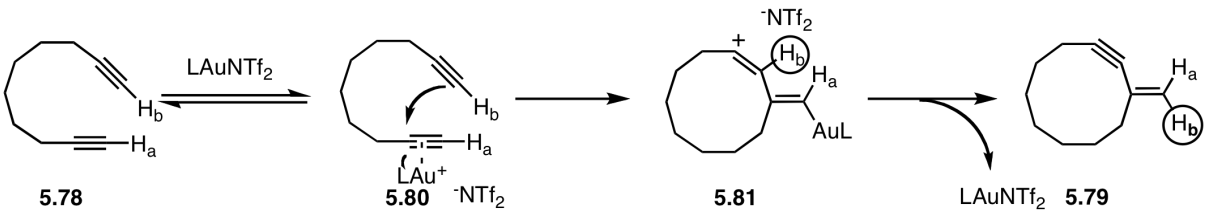


Schéma 24 : Mécanisme impliquant une addition nucléophile d'un alcyne sur un alcyne activé par l'or.

VI.4.c Addition nucléophile d'un acétylure d'or sur un alcyne activé par l'or (double activation) :

La complexation de l'or sur une des fonctions alcynes du composé **5.78** fournit l'acétylure **5.82** avec libération de $HNTf_2$. Une seconde activation de l'alcyne libre (**5.83**) permet l'addition nucléophile de l'acétylure d'or et produit le composé **5.84**, qui comporte deux unités vinyl or et un carbocation vinylique. La démétallation permet la formation de l'intermédiaire **5.85**, qui fournit après démétallation le cycloalcyne **5.79** (schéma 25).

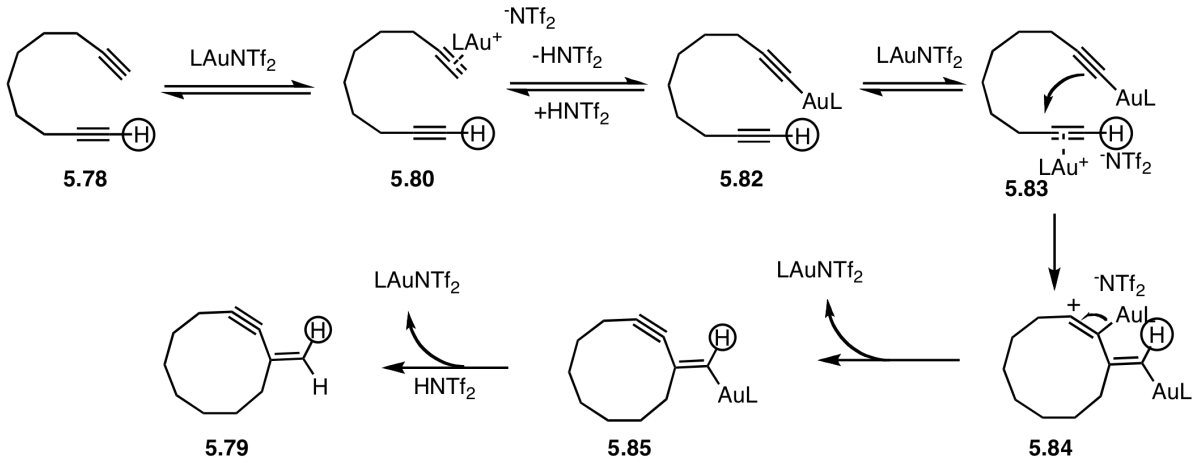


Schéma 25 : Mécanisme impliquant l'addition d'un acétylure d'or sur un alcyne activé par l'or(I)

VI.4.d Addition nucléophile d'un alcyne sur alcynure d'or activé par l'or (double activation) :

L'activation d'une fonction alcyne du diyne **5.79** fournit l'intermédiaire **5.82**. Ce dernier produit l'acétylure d'or **5.82** avec libération d'une molécule de $HNTf_2$. L'activation de l'acétylure d'or par une autre molécule du catalyseur d'or (**5.86**) initie l'addition nucléophile de l'alcyne libre et conduit à la formation du vinyl diauré **5.87**. Un échange intramoléculaire entre un proton et une molécule de catalyseur, suivi de l'élimination de l'or mène au vinyl or **5.85**. Finalement, la protodémétallation de ce dernier donne le cycloalcyne désiré **5.79** (schéma 26).

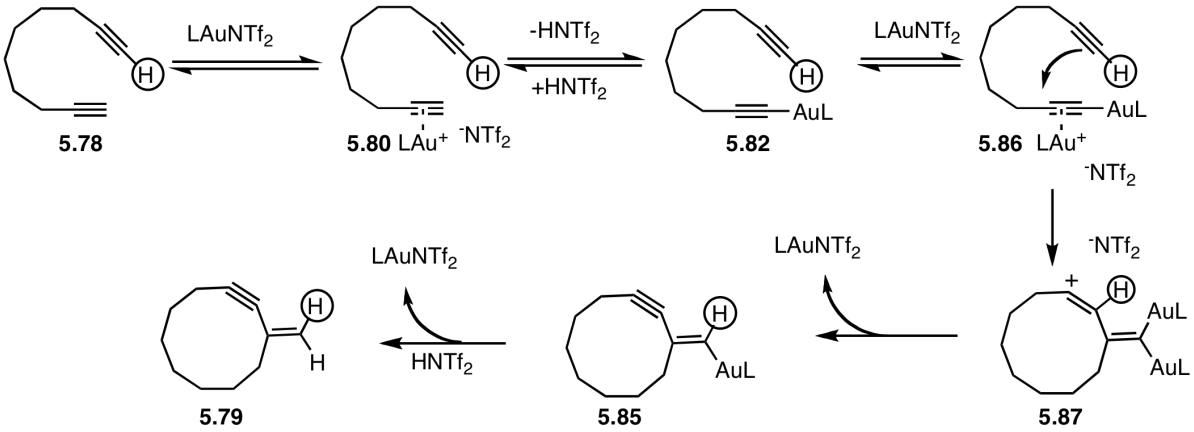


Schéma 26 : Mécanisme impliquant une addition nucléophile d'un acétylure d'or sur un alcyne activé par l'or.

VI.4.e Addition nucléophile d'un acétylure d'or sur un acétylure d'or activé par l'or (triple activation) :

La complexation de l'or sur une des fonctions alcynes du composé **5.78** fournit l'acétylure **5.82** avec libération de $HNTf_2$. Ce processus est répété une seconde fois pour former le composé **5.88**. L'activation d'un des acétylures d'or par l'or(I) (**7.89**) permet la formation de l'intermédiaire **5.90**. L'élimination d'un fragment or cationique fournit le composé **5.91**, qui subit deux démétallations pour fournir le cycloalcyne **5.79** (schéma 27).

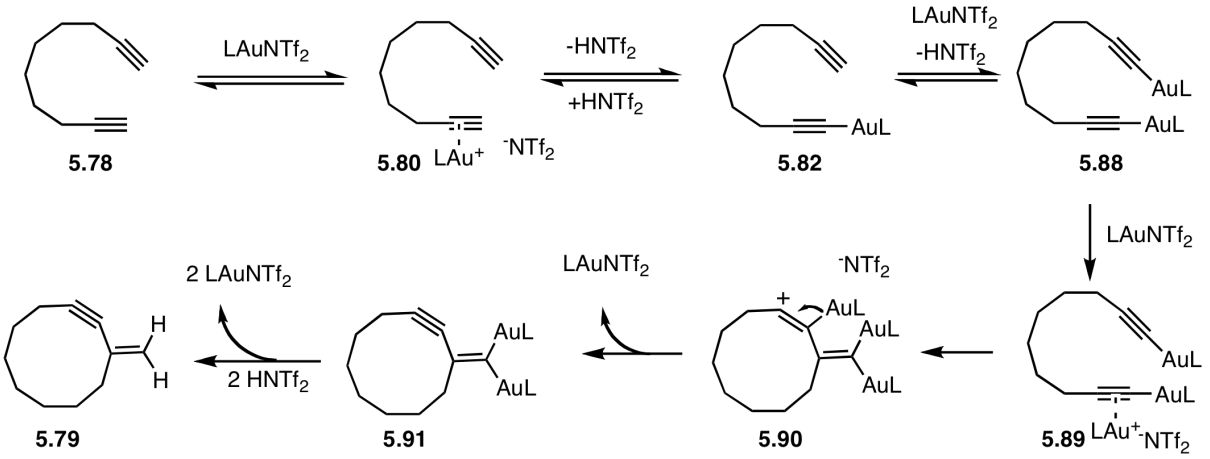


Schéma 27 : Mécanisme impliquant une addition nucléophile d'un acétylure d'or sur un acétylure d'or activé par l'or.

VI.4.f Mécanisme choisi :

Les résultats des analyses combinées des mécanismes proposés et des expériences de deutération sont résumés dans le tableau 7. Les mécanismes qui impliquent une simple ou une triple activation ne peuvent être pris en compte pour notre transformation. En effet, ces deux mécanismes n'expliquent pas les résultats observés lors des expériences effectuées avec un substrat deutéré. La triple activation est très peu probable étant donné qu'elle nécessite trois équivalents de catalyseur par molécule de substrat.

Par contre, les deux mécanismes qui nécessitent une double activation sont raisonnables. Cependant, la régiosélectivité de la réaction n'est pas en accord avec le mécanisme d'addition d'un alcyne sur un acétylure d'or activé par l'or. En effet, l'acétylure se formerait préférentiellement sur la fonction alcyne la moins acide. Dans ce cas, les régioisomères majoritaires dans le cas des diynes asymétriques ne seraient pas ceux obervés.

Tableau 7 : Résumé de l'étude mécanistique

	Concordent avec :		
	Résultats des expériences de deutération	Echec des catalyses sur les substrats **7.76i,j**	Régioselectivité de la réaction
Simple activation :	X	X	X
Double activation :			
-addition d'un acétylure sur un alcyne activé:	V	V	V
-addition d'un alcyne sur un alcynure activé :	V	V	X
Triple activation :	X	V	X

Le mécanisme qui nous semble le plus réaliste pour décrire cette réaction est donc l'addition d'un acétylure d'or sur un alcyne activé par un complexe d'or(I) (schéma 28).

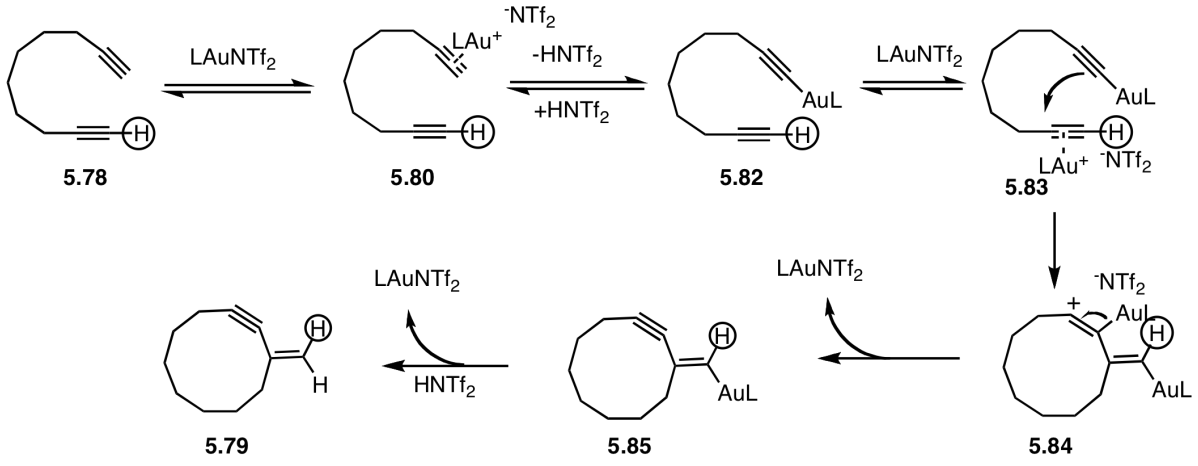


Schéma 28 : Mécanisme proposé pour la synthèse des cycloalcynes.

VII. Conclusion :

Cette étude a permis le développement d'une nouvelle réaction qui fournit un accès à des cycloalcynes à 9 ou 10 chaînons qui contiennent une fonction *exo*-méthylène. Très peu d'accès à ce type de structures sont décrits dans la litérature.

Cette méthode fait appel une nouvelle réactivité des complexes électrophiles d'or(I). Ces complexes n'étaient pas connus en tant que catalyseurs actifs dans les réactions de type dimérisation d'alcyne, jusqu'alors réservées aux métaux comme le platine, le rhodium, le ruthénium, le titane, l'uranium ou l'yttrium. De plus, le mécanisme proposé pour cette transformation est peu classique et a pu être supporté par des études de marquage au deutérium.

Cette réaction est une des premières réactions de dimérisation intramoléculaire d'alcyne catalysée à l'or. Le pendant intramoléculaire de cette transformation sera décrit dans la prochaine partie, qui concerne l'homodimérisation d'ynamides catalysée à l'or(I).

Partie 2 : Homodimérisation d'ynamides catalysée à l'Or(I)

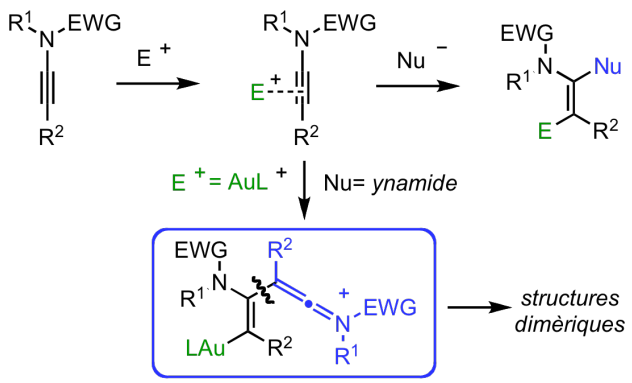
Les réactions réalisées dans le cadre de ce projet ont été réalisées avec Søren Kramer, sous la direction du Prof. Troels Skrydstrup et du Dr. Fabien Gagosz. Les figures de diffraction aux rayons X ont été réalisées par le Dr. Jacob Overgaard. Seuls les résultats obtenus par le rédacteur du manuscrit seront présentés. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication :

Taking Advantage of the Ambivalent Reactivity of Ynamides in Gold Catalysis : A Rare Case of Alkyne Dimerization.

Kramer, S.; Odabachian, Y.; Overgaard, J.; Rottländer, M.; Gagosz, F.*; Skrydstrup, T.* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5090.

I. Introduction :

Des additions de nucléophiles variés sur les alcynes activés par un métal électrophile sont très représentées dans la littérature. Cependant, les cas d'additions d'une fonction alcyne nucléophile sur un alcyne activé par un catalyseur électrophile sont extrêmement rares. L'homodimérisation d'ynamides, objet de ce chapitre, tire profit de la réactivité ambivalente des ynamides pour autoriser ce type d'addition : un ynamide a un caractère nucléophile, alors que l'ynamide activé par un complexe d'or sera électrophile. Cette homodimérisation fournit un intermédiaire de type cétèniminium qui permet la formation de structures dimériques variées. Cette transformation est le pendant intermoléculaire de la synthèse de cycloalcynes présentée précédemment.



Les ynamides ont déjà été présentés dans le chapitre 2. Les précédents d'addition d'une fonction alcyne sur un alcyne activé par un complexe d'or ont été décrits dans la première partie de ce chapitre.

La première partie de ce chapitre est consacrée à l'étude de réactions catalysées à l'or dont le mécanisme comporte une ou plusieurs étapes similaires à celles qui permettent d'expliquer la formation des structures dimériques observées lors de l'homodimérisation d'ynamides. Ensuite, le projet réalisé sera présenté.

II. Transfert formel d'hydrure et cyclisation de type Nazarov catalysés à l'or :

Les mécanismes que nous avons proposés pour l'homodimérisation d'ynamides, et qui seront montrés par la suite, comportent des similitudes avec d'autres transformations catalysées à l'or. Ces mécanismes font intervenir des étapes élémentaires qui ont des précédents dans la littérature : un transfert d'hydrure 1,5, une réaction de type Nazarov, et la réaction d'un carbène d'or en α d'un groupement cycloalkyle.

II.1 Transfert d'hydrure lors de réactions catalysées par des complexes d'or :

Les transferts d'hydrures 1,2 sont très classiques en catalyse à l'or. Les transferts d'hydrures 1,5 ou 1,6 sont plus rares, mais sont également possibles à différents stades de transformations catalysées à l'or(I). Ils peuvent être réalisés directement sur un alcyne activé par l'or(I), ou sur des intermédiaires de transformations.

L'activation électrophile d'un alcyne par un complexe d'or permet un transfert d'hydrure 1,5, dans le cas où le carbocation généré est stabilisé par un hétéroatome. Il est ainsi possible de fonctionnaliser une liaison C-H sp^3 d'un noyau tétrahydrofuranique **5.92**[169], ou bien de préparer un allène fonctionnalisé à partir de l'éther benzylique propargylique **5.94**[170]. Ces deux transformations seront détaillées respectivement dans le chapitre 6 de ce manuscrit (schéma 29).

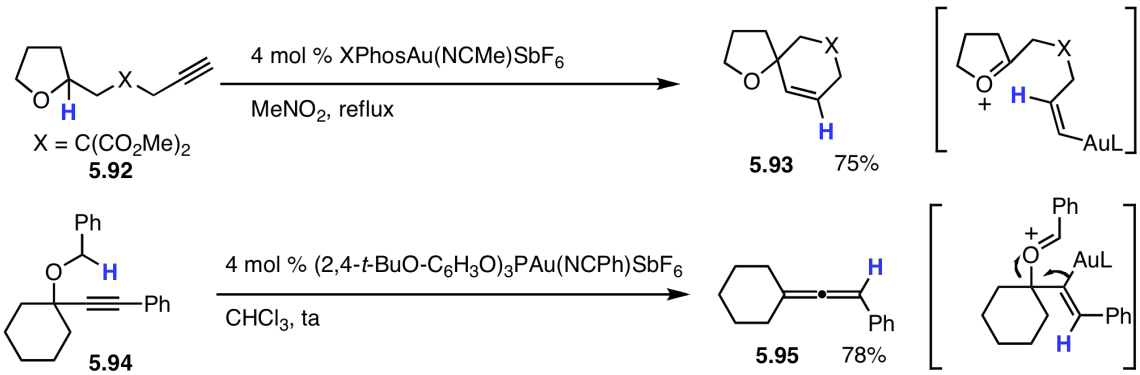


Schéma 29 : Transfert d'hydrure sur un alcyne activé par un complexe d'or(I).

Les transferts d'hydrure peuvent également avoir lieu sur des intermédiaires de cycloisomérisation (schéma 30). Ainsi l'activation par l'or(I) de l'ényne **5.96** entraîne la

[169] Jurberg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3543.
[170] Bolte, B.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7294.

formation de l'allène **5.97**[171]. La formation de cet allène s'explique par une migration d'hydrure 1,5 sur le carbocation tertiaire **5.99** généré lors de la cyclisation de l'oléfine sur la fonction alcyne activée par le complexe d'or(I).

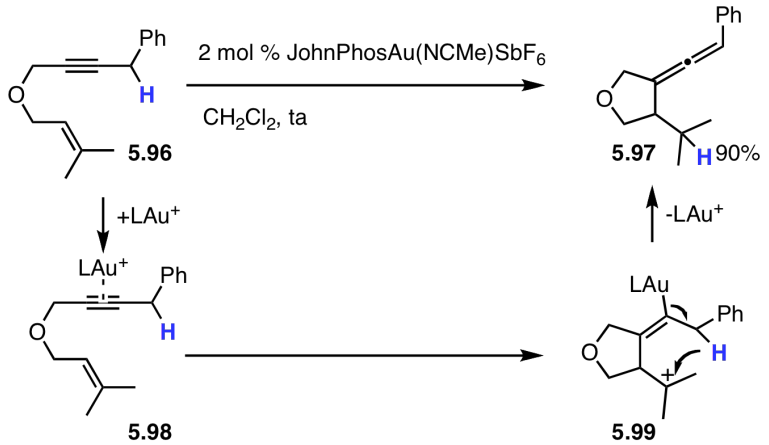


Schéma 30 : Transfert d'hydrure sur un carbocation intermédiaire d'une réaction de cycloisomérisation catalysée par un complexe d'or

L'exemple précédent montre un transfert d'hydrure sur un carbocation qui ne porte pas le complexe d'or. Les transferts d'hydrures sont également possibles sur des atomes de carbones qui portent un carbène d'or.

La cycloisomérisation de l'allénène **5.100** en est un exemple[172] (schéma 31). L'activation de l'allène par l'or, entraîne une addition de type 5-*endo* de l'oléfine. L'intermédiaire **5.101** ainsi généré s'isomérise en carbène d'or **5.103**. Ce carbène subit ensuite un transfert d'hydrure 1,5 qui fournit l'oxonium **5.104**. La formation d'un oxonium relativement stable est la force motrice de cette transformation. L'addition de l'oléfine sur l'oxonium **5.104** et le départ de l'or produisent le composé **5.105**. L'hydrolyse de l'acétal fournit le produit **5.101**.

[171] Harrak, Y.; Simonneau, A.; Malacria, M.; Gandon, V.; Festernbank, L. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 865.
[172] Bhunia, S.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.,* **2008**, *130*, 16488.

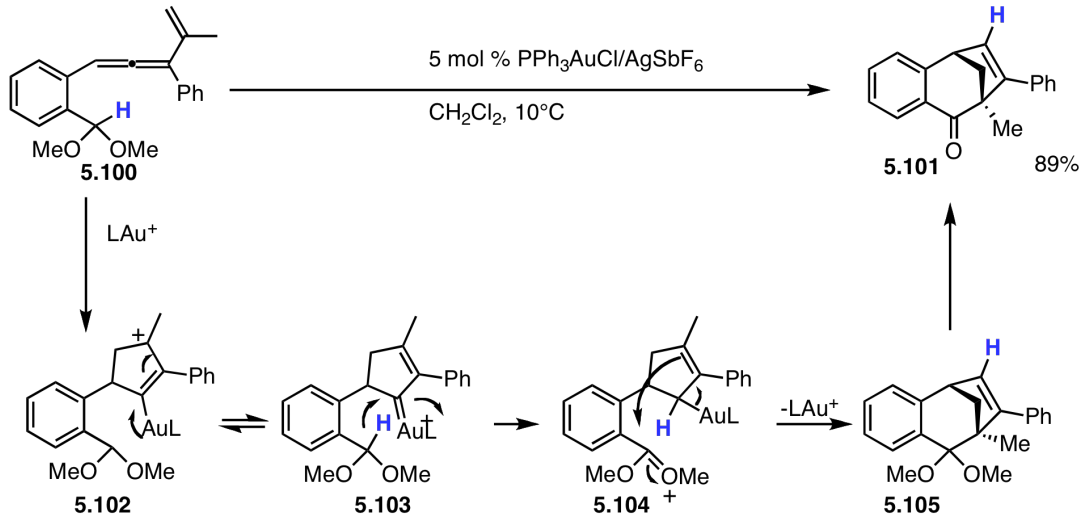


Schéma 31 : Cycloisomérisation d'allènènes

Des carbènes exocycliques permettent également un transfert d'hydrure (schéma 32). Dans le cas de la transformation de l'ényne **5.106** en composé **5.107**, l'activation de l'alcyne par l'or(I) initie une cyclisation de type 5-*exo* de l'oléfine qui fournit le cyclopropyl carbène d'or **5.108**. Le doublet non liant de l'atome d'oxygène de l'éther benzylique s'additionne alors sur le noyau cyclopropanique, et conduit à la formation d'un nouveau carbène d'or **5.110** *via* l'oxonium **5.109**. Le carbène d'or **5.110** subit ensuite une migration d'hydrure 1,6 qui fournit l'oxonium **5.111**. L'addition du vinyl or sur l'oxonium mène au composé final **5.107**. Dans ce cas, le transfert d'hydrure est favorisé par la formation d'un carbocation benzylique, en α d'un atome d'oxygène.

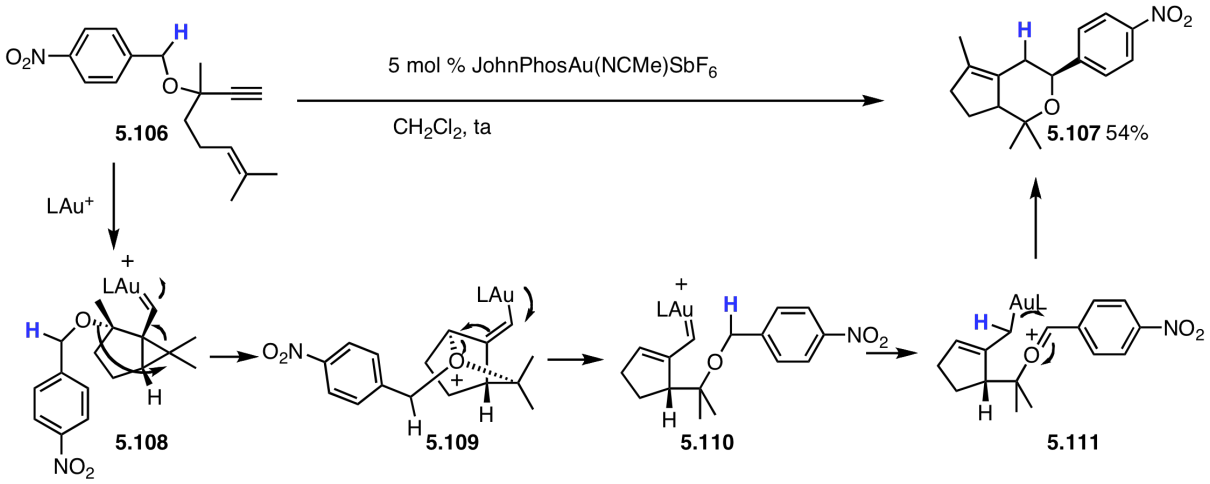


Schéma 32 : Cycloisomérisation d'énynes 1,6

Les réactions de transfert d'hydrure peuvent donc avoir lieu lors de transformations catalysées à l'or(I). Une autre transformation observable en présence de complexes d'or est la cyclisation de type métalla-Nazarov.

II.2 Réaction de type métalla-Nazarov lors d'une réaction catalysée à l'or(I) :

Le principe de la réaction de cyclisation de Nazarov[173] est expliqué dans le schéma 33. L'activation électrophile de la fonction carbonyle de la diènone **5.112** conduit au carbocation **5.114**. Ce carbocation peut être considéré sous une seconde forme délocalisée **5.115**. L'électrocyclisation conrotatoire de cet intermédiaire conduit au carbocation **5.116**, qui se réarrange pour fournir la cyclopentènone **5.113**.

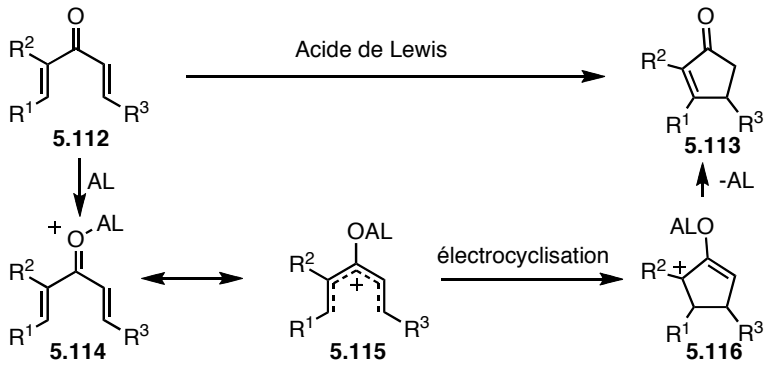


Schéma 33 : La réaction de cyclisation de Nazarov

L'or peut effectuer des réactions de type Nazarov, que ce soit en tant qu'acide de Lewis qui initie l'électrocyclisation, ou en tant que donneur σ qui permet la cyclisation.

[173] Revues sur la réaction de Nazarov : For recent reviews, see: a) Habermas, K. L.; Denmark, S. E.; Jones, T.K. *Org. React.,* **1994**, *45*, 1. b) Tius, M. A. *Eur. J. Org. Chem.,* **2005**, 2193. c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479. d) Frontier, A. J.; Collison, C. *Tetrahedron,* **2005**, *61*, 7577.

Une réaction de type Nazarov désoxygénative peut être réalisée sur des 2,4-dièn-1-als en présence d'un complexe d'or(I) et d'un allyl silane[174]. Les dérivés ne sont pas ceux d'une cyclisation de Nazarov, mais l'électrocyclisation suit le même principe (schéma 34).

A partir du diènal **5.117** et de l'allyl silane **5.118**, le composé carboné **5.119** est obtenu dans un très bon rendement. Le mécanisme suivant explique la formation du composé **5.119** : l'activation de la fonction carbonyle du composé **5.117** par le complexe d'or initie une cyclisation de type Nazarov, qui produit le carbocation **5.120**. L'addition nucléophile de l'allyl silane **5.118** sur ce carbocation fournit l'intermédiaire **5.121**. La silyl déauration de ce dernier forme le composé **5.122**. L'élimination de triméthylsilanol catalysée à l'or mène au carbocation délocalisé **5.123**. La cyclisation de l'insaturation sur ce carbocation, ainsi que l'élimination d'un proton fournit finalement le produit **5.119.**

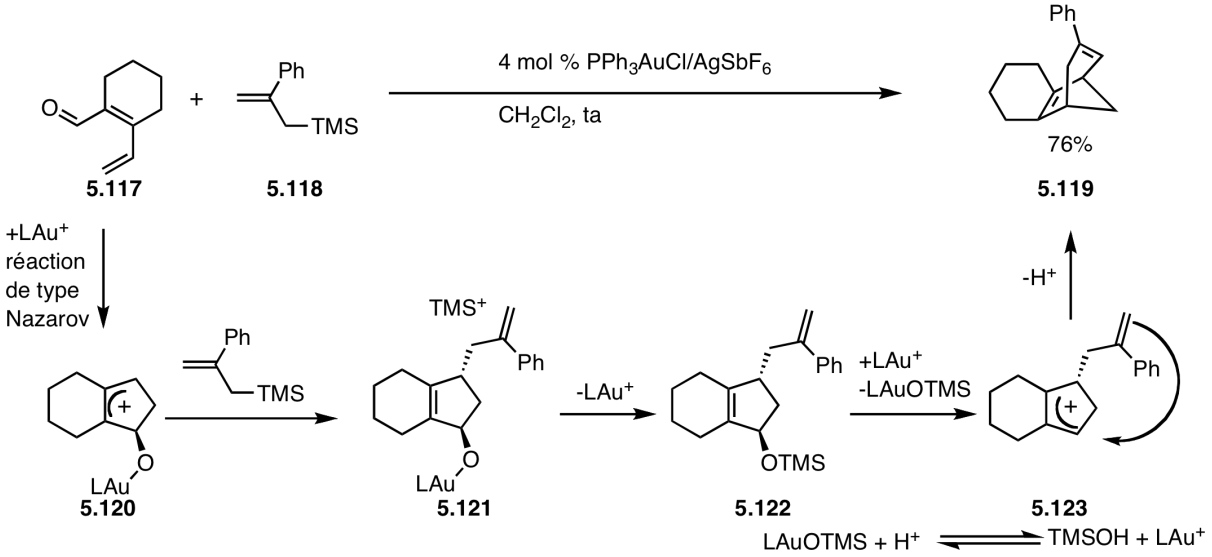


Schéma 34 : Cyclisation de type Nazarov désoxygènative et allylante

Les complexes d'or peuvent servir d'acides de Lewis pour réaliser des réactions de cyclisation de type Nazarov. Ces électrocyclisations sont également possibles à partir des intermédiaires aurés. Plusieurs méthodologies impliquent ce type d'électrocyclisation. Ces transformations peuvent notamment employer les intermédiaires obtenus par une sigmatropie [3,3] d'un acétate propargylique (schéma 35).

Par exemple, l'ényne **5.124** mène à la cyclopentènone **5.125** en suivant cette stratégie[175]. Le mécanisme est le suivant : l'activation électrophile de la fonction alcyne du composé **5.124** entraîne l'addition nucléophile de la fonction carbonyle de l'acétate

[174] Lin, C.-C.; Teng, T.-M.; Tsai, C.-C.; Liao, H.-Y.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.,* **2008**, *130*, 16417.
[175] Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.,* **2006**, *128*, 1442.

propargylique. L'intermédiaire **5.126** ainsi formé s'isomérise pour fournir l'oxonium **5.127**. Ce dernier ressemble à l'intermédiaire d'une réaction de type Nazarov. La rétrodonation de l'or favorise la cyclisation de type métalla-Nazarov qui mène au carbène d'or **5.128**. Après un transfert d'hydrure 1,2, le départ de l'or et l'hydrolyse de l'acétate vinylique, la cyclopentènone **5.125** est obtenue.

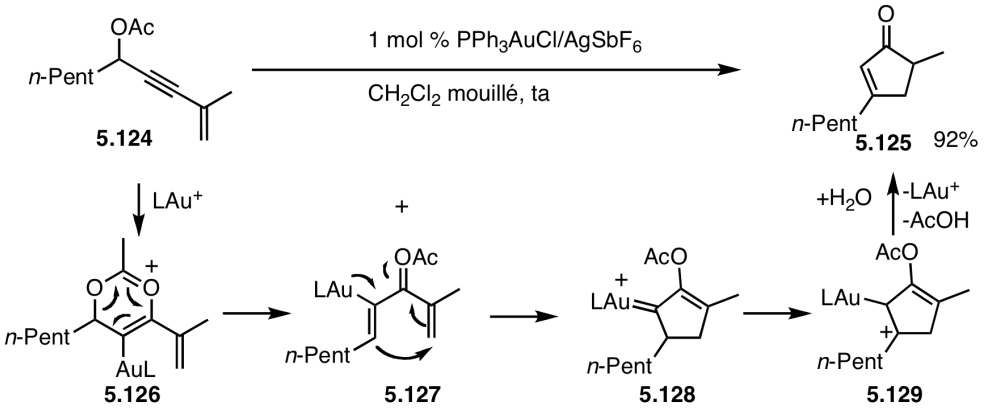


Schéma 35 : Synthèse de cyclopentènones

Des cyclisations de types Nazarov peuvent également avoir lieu lors de cycloisomérisation d'alcynyl oxiranes[176].

Outre l'obtention des cyclopentènones, la formation d'un intermédiaire de type **5.128** est très intéressante. Ce carbène d'or peut, par exemple, être utilisé dans une réaction de cyclopropanation avec une oléfine[177] (schéma 36). Le diènyne **5.130** forme ainsi, sous l'action d'un complexe d'or, l'intermédiaire **5.131**. Ce dernier effectue une cyclopropanation pour conduire au produit tricyclique **5.132**.

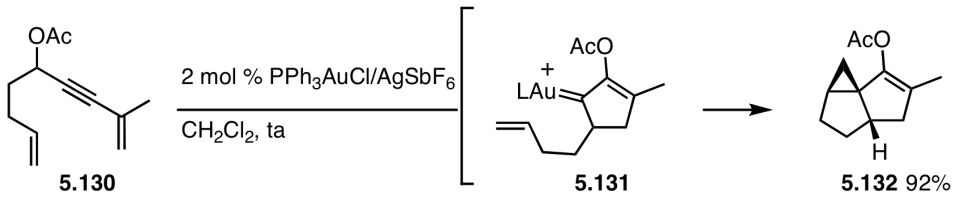


Schéma 36 : Cyclopropanation d'un intermédiaire d'une réaction de type métalla-Nazarov

La réactivité de ces carbènes issus de réactions de type Nazarov ne se limite pas à une réaction de 1,2-transfert d'hydrure suivie d'une démétallation, ou à une cyclopropanation. La

[176] Lin, G.-Y.; Li, C.-Y.; Hung, S.-H.; Liu, R.-S. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5059.
[177] Lemière, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2207.

présence d'un groupement cycloalkyle en position α de ce carbène conduit à des réactivités différentes.

II.3. Réactivité d'un carbène d'or en position α d'un groupement cycloalkyle :

Dans le chapitre 1, une partie de cette réactivité a été présentée. Des études réalisées par Toste et son équipe montrent que les carbènes d'or en position α d'un groupement cycloalkyle peuvent avoir deux comportements différents : ils peuvent évoluer en effectuant soit une extension soit une fusion de cycle. Ces résultats sont rappelés dans le schéma 37.

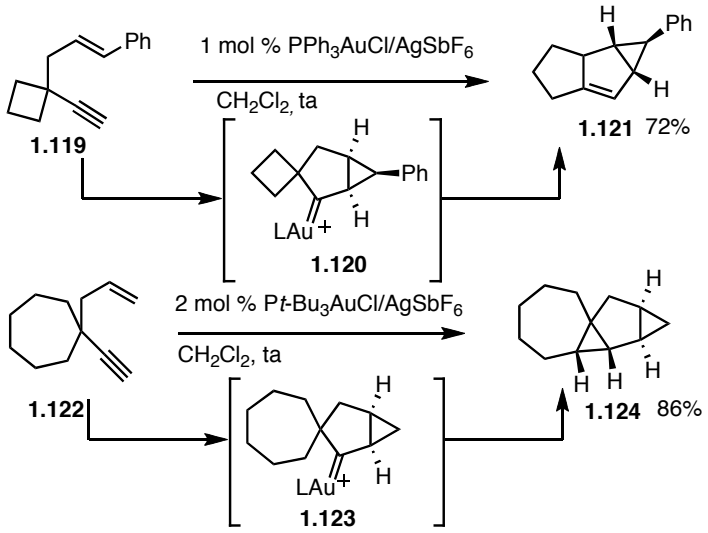


Schéma 37 : Réactivité d'intermédiaires carbénoïdes d'or

Cette réactivité a été rationnalisée par Gandon, Fensterbank, Malacria et leur équipe en ce qui concerne les intermédiaires de réaction de type métalla-Nazarov[178] (schéma 38). Ainsi, à partir de l'ényne de type **5.133**, avec une chaîne cycloalkyle variant de 4 à 8 carbones, ils obtiennent trois produits différents en fonction de la taille du cycloalkyle: un cyclopentadiène fusionné au cycloalkyle **5.134a**, un cyclopentadiène qui possède une jonction de cycle de type *spiro* **5.134b**, ou un composé tricyclique **5.134c**.

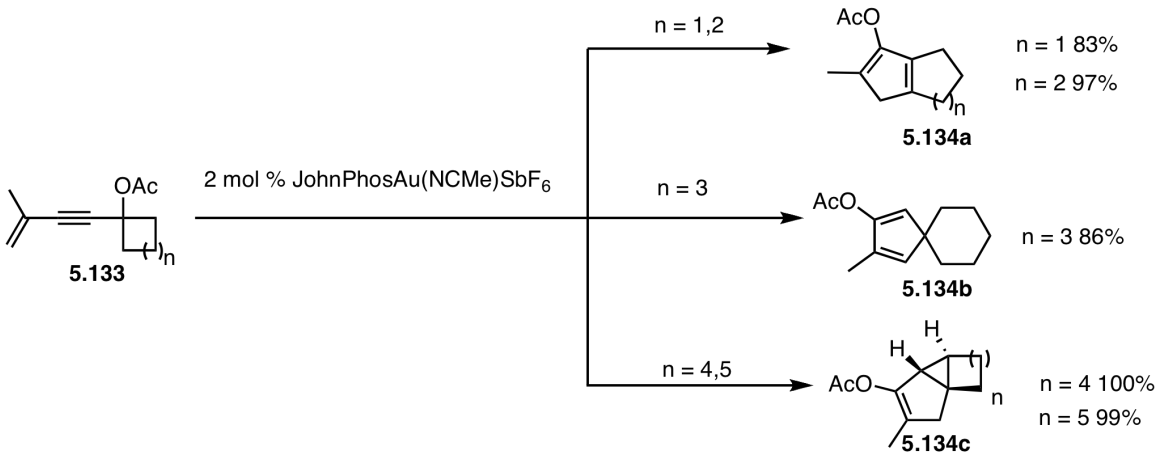


Schéma 38 : Réactivité d'un carbène d'or adjacent à un cycloalkyle

[178] Lemière, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Hours, A.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.,* **2009**, *131*, 2993.

Ces trois produits font appel à différentes réactivités possibles du carbènoïde intermédiaire **5.135** (schéma 39):

Le composé **5.134a** provient de l'agrandissement du cycloalkyle en position α. Cette réactivité n'est possible que pour un cycloalkyle à 4 ou 5 chaînons. La force motrice de cette réaction est alors la diminution des tensions de cycles.

L'élimination d'un proton, suivie de la démétallation aura lieu avec un cyclohexyl qui fournit le composé **5.134b**. Dans ce cas, un agrandissement de cycle ne permet pas de gain énergétique, et l'insertion dans la liaison C-H du noyau cyclohexanique n'est pas non plus possible.

Lorsque le cycloalkyle possède 7 ou 8 chaînons, le composé **5.134c** est obtenu. Il provient de l'insertion du carbène dans la liaison C-H adjacente du groupement cycloalkyle.

La réaction de fusion de cycle a un précédent catalysé au platine[179]. Le platine a permis l'insertion du carbène dans une liaison C-H d'un méthyle adjacent. Dans ce cas la réaction n'est pas diastéréosélective.

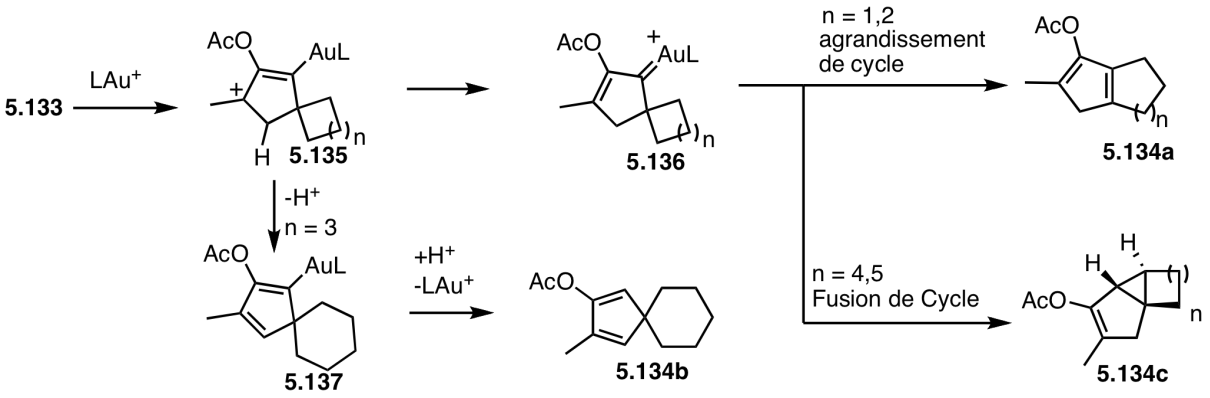


Schéma 39 : Différents mécanismes d'un carbène d'or adjacent à un cycloalkyle

Après avoir vu ces quelques transformations, la réaction d'homodimérisation d'ynamides peut être présentée.

[179] Funami, H.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2007**, *46*, 909.

III. Homodimérisation d'ynamides :

III.1. Origine du projet :

L'objectif initial de ce projet était la synthèse de dérivés d'isoquinoléines à partir d'ynamides. Deux alternatives qui auraient pu permettre leur synthèse, avaient été imaginées :

La première voie tire profit des réactions catalysées à l'or, qui utilise du Selectfluor comme oxydant (schéma 40). Ce type de transformation permet l'oxydation d'intermédiaire vinyl or(I) en vinyl or(III). Les intermédiaires vinyl or(III) peuvent subir une réaction de type Friedel-Crafts, ou bien des couplages croisés. Cette voie a été testée sur l'ynamide substitué par un acétate propargylique **5.138**. Nous supposions que l'or initierait une sigmatropie [3,3] de l'acétate propargylique, et qu'ensuite l'oxydation du vinyl or(I) intermédiaire conduirait au vinyl or(III) **5.139**. Le noyau aromatique aurait pu s'additionner sur cet intermédiaire et conduire au dérivé d'isoquinoléine **5.140**. Cependant, le seul produit qui a pu être isolé est l'acrylamide qui provient de la protodémétallation de l'intermédiaire **5.139**.

Nous avons pu montrer par la suite qu'il est possible de préparer des α-haloacrylamides par la modification des conditions de départ. Dans ce cas l'activation électrophile de l'alcyne est réalisée par un donneur d'halogènes électrophiles. On peut alors obtenir des acrylamides substitués en α par un atome d'iode, de brome, de chlore ou de fluor (**5.141**)[180].

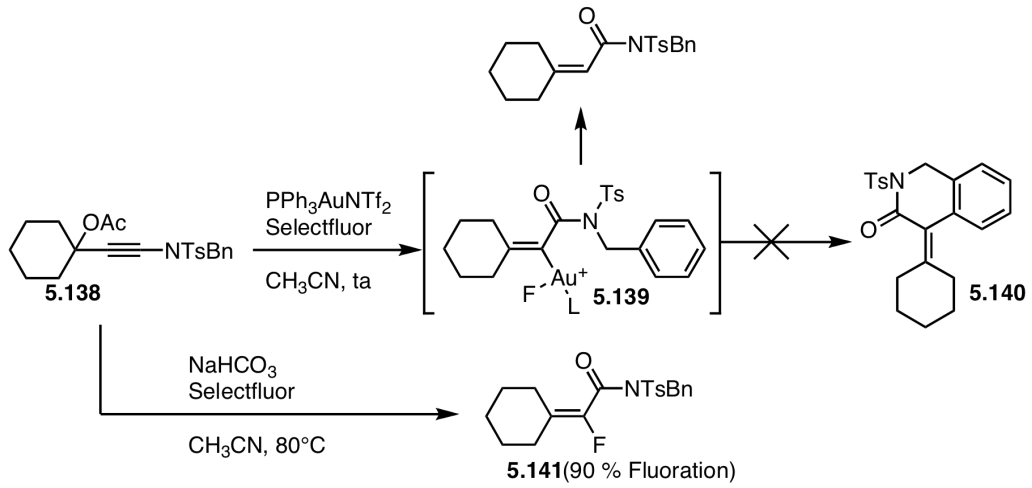


Schéma 40 : Première approche de synthèse de dihydroisoquinoléines

Cette méthode serait un moyen de contourner le problème rencontré dans la synthèse du composé **5.140** (schéma 41). En effet une synthèse similaire de l'α-iodoacrylamide **5.143** devrait permettre un accès au dérivé d'isoquinoléines **5.140.** Cette étape nécessite la formation du dimagnésien qui serait ensuite couplé par catalyse au manganèse(II) ou bien au fer(II) ou au fer(III).[181].

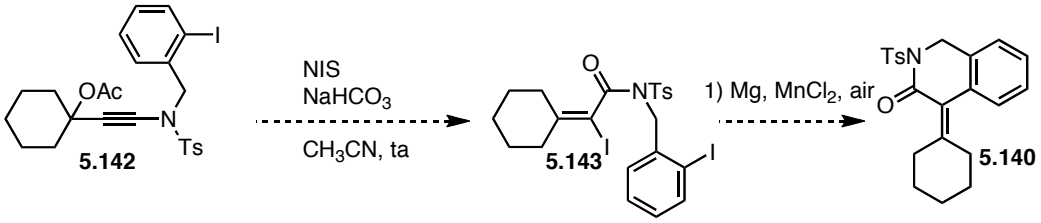


Schéma 41 : Approche alternative à la synthèse de dihydroisoquinoléines

La seconde approche envisagée fait appel à la chimie des α-oxo-carbènoïdes d'or qui a été détaillée dans le chapitre 1. Nous pensions préparer le carbènoïde d'or **5.145** à partir de l'ynamide **5.144** par l'addition nucléophile de l'oxyde de pyridine (schéma 42). Cet intermédiaire subirait une réaction de Friedel-Crafts et conduirait à l'isoquinolone **5.146**. Cependant, ces conditions ne permettent que la formation du produit dicarbonylé **5.147**[182].

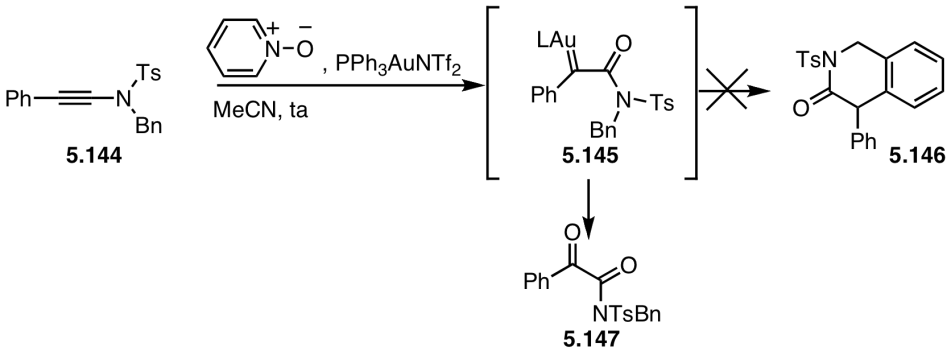


Schéma 42 : Formation d'une dicétone

[180] Kramer, S.; Friis, S.D.; Xin, Z.; Odabachian, Y.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1750.
[181] Cahiez, G.; Moyeux, A.; Buendia, J.; Duplais, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13788.
[182] Depuis le déroulement de cette étude, deux articles ont décrit cette transformation : utilisation d'oxyde de pyridine comme oxydant a) Davies, P.W.; Cremonesi, A.; Martin, N. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 379. emploi de diphényl sulfoxyde b) Xu, C.-F.; Li, C.-Y.; Jia, Y.-X. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1556.

Lorsque des conditions identiques sont appliquées à un ynamide substitué par une chaîne alkyle, le produit obtenu est l'acrylamide **5.151**[14a,183]. L'isoquinolone correspondante **5.150** n'a pas pu être obtenue (schéma 43).

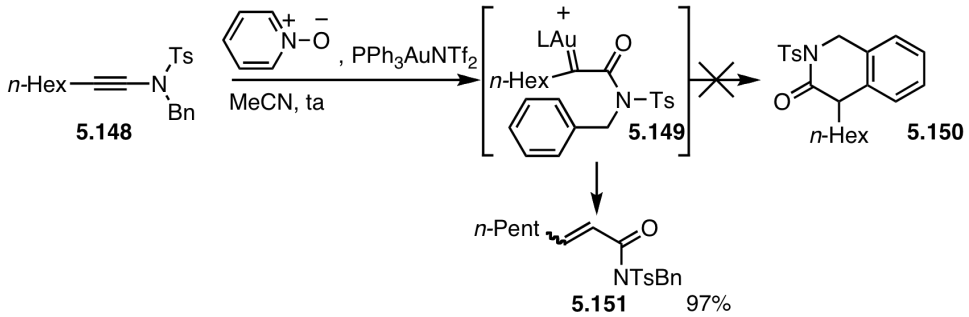


Schéma 43 : Synthèse d'acrylamides

Lors de la formation de l'acrylamide **5.151**, un sous produit a retenu notre attention. Le spectre RMN de ce composé est extrêmement complexe, et le rendement de ce produit est variable. L'analyse du spectre de masse de ce produit a montré sa structure dimérique, ainsi que l'absence d'incorporation d'un atome d'oxygène qui proviendrait de la pyridine oxyde. Ce produit a pu être isolé pur, lorsque cette réaction est menée en l'absence de pyridine oxyde. Des cristaux obtenus lors de ce dernier essai ont permis d'obtenir une figure de diffraction aux rayons X partielle (schéma 44). Elle nous permet d'affirmer que ce composé est le cyclopentadiène **5.152**, qui résulte d'une surprenante cycloaddition [3+2] formelle entre deux ynamides.

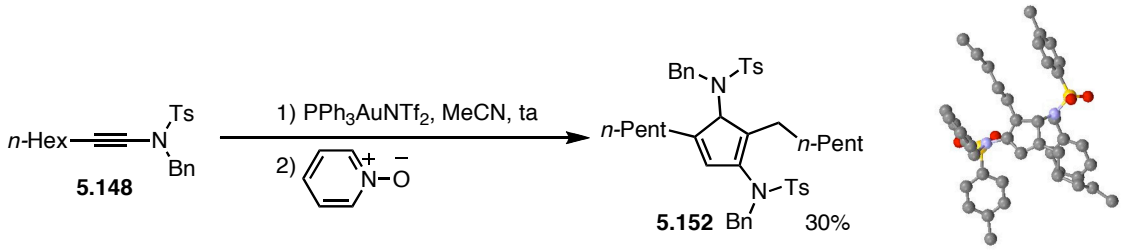


Schéma 44 : Formation innatendue d'un cyclopentadiène

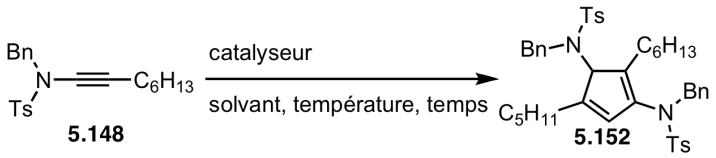
Etant donné sa nouveauté, cette réaction a donc été optimisée et étudiée plus en détails.

[183] Méthode similaire permettant un accès à des énones stéréocontrôllées : Lu, B.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14070.

III.2 Optimisation de la formation du cyclopentadiène **5.152** :

L'optimisation a été conduite sur l'ynamide **5.148**, utilisé précédemment. Les conditions précédentes, à savoir 5 mol % du complexe PPh_3AuNTf_2 dans l'acétonitrile, ne permettent pas d'obtenir un rendement satisfaisant (tableau 1, entrée 1). Par contre, un excellent rendement (95%) est obtenu lorsque cette réaction se déroule dans le dichlorométhane (entrée 2). La charge de catalyseur peut être diminuée jusqu'à 2 mol % sans variation notable du rendement, pour peu que la réaction soit effectuée au reflux du dichlorométhane (98%, entrée 3). L'argent(I), le cuivre(I) ou un acide de Brønsted n'ont pas permis la formation du cyclopentadiène **5.152** (entrée 4-6).

Tableau 8 : Optimisation de la formation des cyclopentadiènes



Entrée	Catalyseur	Solvant	Temps	Température	Rendement
1	5 mol % PPh_3AuNTf_2	CH_3CN	8 h	20°C	30%
2	5 mol % PPh_3AuNTf_2	CH_2Cl_2	0.5 h	20°C	95%
3	2 mol % PPh_3AuNTf_2	CH_2Cl_2	0.5 h	40°C	98%
4	10 mol % AgOTf	CH_2Cl_2	24 h	40°C	4%
5	10 mol % CuI	PhMe	18 h	100°C	0%
6	20 mol % $HNTf_2$	CH_2Cl_2	2 h	40°C	décomp.

Ces conditions (entrée 3) ont ensuite été appliquées à une variété d'ynamides substitués par une chaîne alkyle.

III.3 Etendue de la réaction :

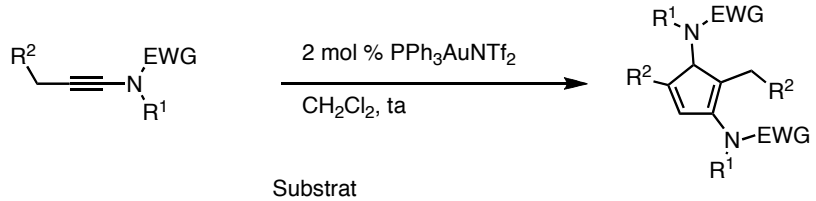
Les ynamides **5.153a-h**, substitués par une chaîne alkyle sur la fonction alcyne, ont été engagés dans la réaction (tableau 2, schéma 17). Pour les ynamides **5.153a-d**, la formation des cyclopentadiènes correspondants **5.154a-d** est rapide (0,5 à 3h) et les rendements sont bons à excellents (73 à 98%). Les substituants portés par l'atome d'azote qui sont tolérés pendant la réaction sont un motif benzylique, homobenzylique ou des chaînes alkyles. Dans ces conditions, les ynamides **5.153f**, **5.153g** et **5.153h** dont l'atome d'azote est substitué respectivement par une pipéridine, un groupement *para*-méthoxybenzyle ou une chaîne *iso*-

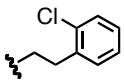
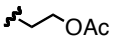
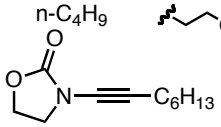
propylique, se décomposent. Le substituant de l'atome d'azote ne doit donc être ni trop encombré, ni être un noyau aromatique riche.

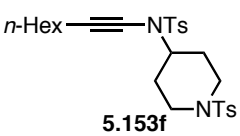
La chaîne alkyle peut porter des substituants comme une fonction acétate (**5.153d**). Il a également été montré qu'un atome de chlore ou une fonction amine protégée sous forme de phtalimide étaient compatibles.

Cette réaction se déroule correctement lorsque le groupement électroattracteur est un tosylate. L'ynamide **5.153e**, où le groupement électroattracteur est un carbamate cyclique, n'est pas réactif dans les conditions de la réaction.

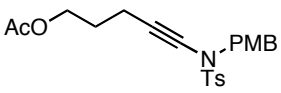
Tableau 9 : Etendue de la formation des cyclopentadiènes



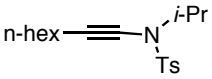
Entrée	Substrat EWG	Substrat R^1	Substrat R^2		Temps	Produit	Rendement
1	Ts	Bn	n-C_5H_{11}	**5.148**	0.5 h	**5.152**	98%
2	Ts	Bn	n-C_3H_7	**5.153a**	0.5 h	**5.154a**	90%
3	Ts	n-C_4H_9	n-C_5H_{11}	**5.153b**	1 h	**5.154b**	91%
4	Ts		n-C_5H_{11}	**5.153c**	2 h	**5.154c**	76%
5	Ts	n-C_4H_9		**5.153d**	3 h	**5.154d**	73%
6				**5.153e**	24 h	**5.154e**	0%



5.153f



5.153g



5.153h

Schéma 45 : Limitations de la formation de cyclopentadiènes

D'autres réactions ont été menées en parallèle par Søren Kramer, celles-ci permettent d'étendre le champ d'application de cette transformation. Des études sur les réactions de dimérisation croisée ont également été réalisées par Søren Kramer. Celles-ci avaient été envisagées étant donnée la forte influence du groupe électroattracteur de l'ynamide sur l'efficacité de la réaction. Cependant, ces essais se sont révélés infructueux.

III.4 Mécanisme de la formation des cyclopentadiènes :

Le mécanisme proposé permet d'expliquer la formation des cyclopentadiène **5.154a-d**. L'addition nucléophile de l'ynamide **5.155** sur une autre molécule de l'ynamide **5.155** activé par l'or(I) fournit l'intermédiaire cétèniminium **5.156**. Un transfert d'hydrure 1,5 permet la formation du composé **5.157**. Ce dernier subit une électrocyclisation de type métalla-Nazarov (comme vue précédemment), pour fournir le carbène d'or **5.158**. Un transfert d'hydrure 1,2 et le départ de l'or fournissent le cyclopentadiène **5.160.**

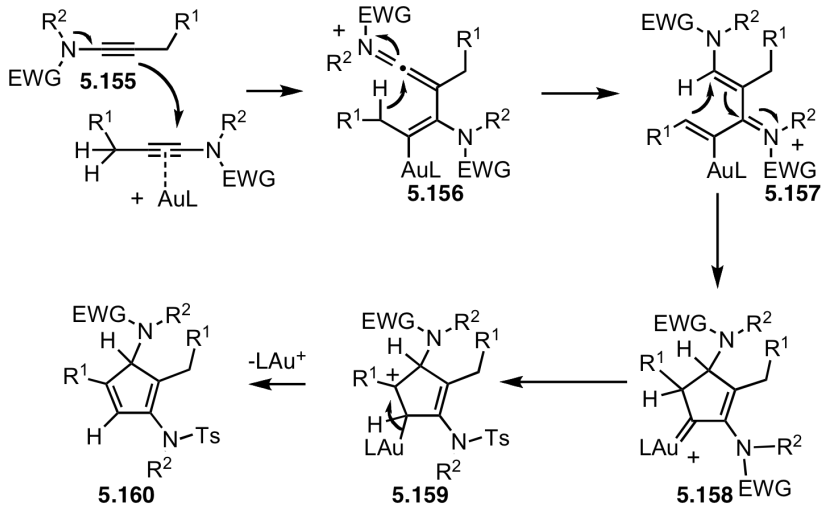


Schéma 46 : Mécanisme proposé pour la formation des cyclopentadiènes

Les intermédiaires de type **5.158** peuvent avoir des réactivités différentes, notamment lorsqu'un groupement cycloalkyle est adjacent à ce carbène d'or.

III.5 Réactivité des ynamides substitués par un cycloalkyle :

D'après le mécanisme proposé précédemment, un ynamide substitué par un groupe cycloalkyle devrait permettre la formation de l'intermédiaire **5.162**. Ce carbène d'or peut évoluer selon les trois voies décrites au préalable (schéma 47).

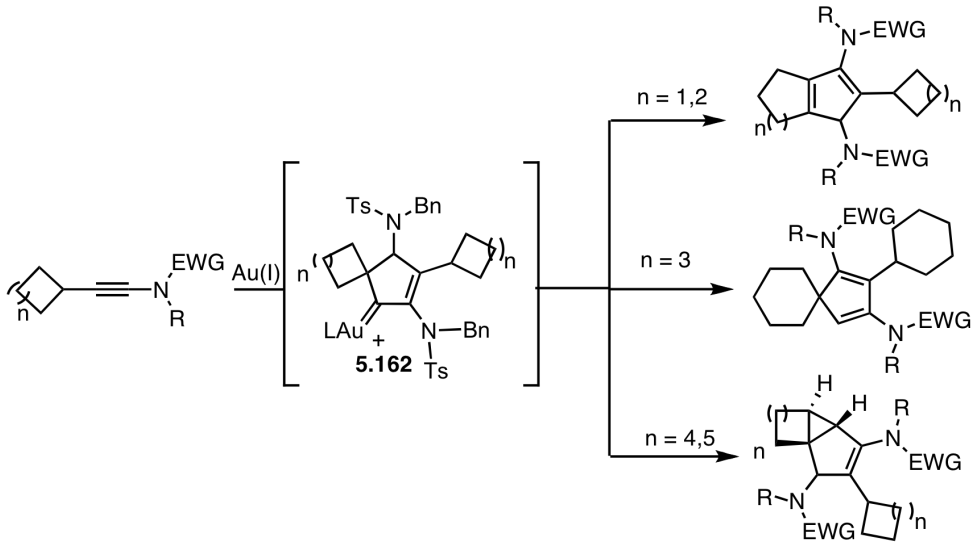


Schéma 47 : Différents produits possibles en présence d'un groupement cycloalkyle

Pour cette raison, les ynamides **5.161a-c** ont été préparés (schéma 48). Ils devraient permettre d'obtenir les produits qui résultent soit d'une extension de cycles, soit d'une isomérisation ou encore d'une fusion de cycles. Dans le cas de l'ynamide **5.161a**, dont le cycle adjacent est à 6 chaînons, seul le produits de fusion de cycle **5.163a** a été observé. A la différence des résultats décrits précédemment, l'insertion dans la liaison C-H a été possible dans un cycle à 6 chaînons. La structure de ces composés a pu être confirmée par une figure de diffraction aux rayons X.

Par contre les composés **5.161b** et **5.161c** où le cycle adjacent est à 3 ou 5 chaînons ont conduits à des mélanges complexes dans les conditions de réaction. Ce mélange contient probablement le produit d'extension de cycle, ainsi que des composés qui n'ont pas pu être identifiés.

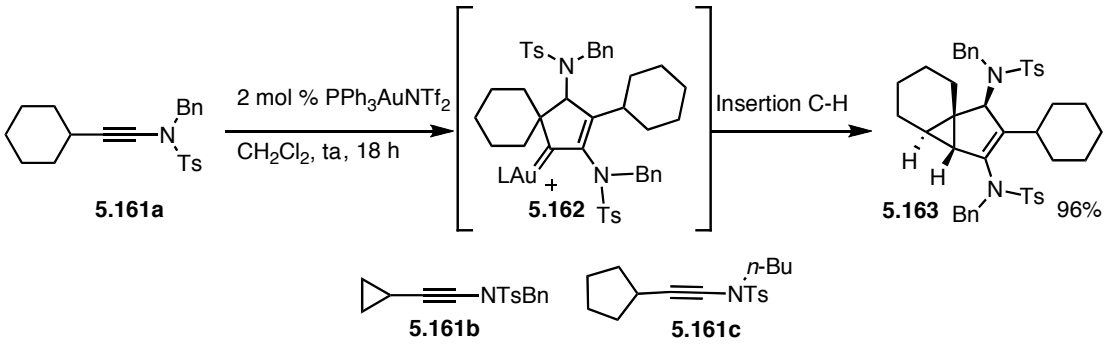


Schéma 48 : Substrats qui possèdent un groupement cycloalkyle

D'autres exemples ont été réalisés par Søren Kramer, ceux-ci peuvent être consultés dans la publication suivante : Kramer, S.; Odabachian, Y.; Overgaard, J.; Rottländer, M.; Gagosz, F.*; Skrydstrup, T.* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5090.

La formation du composé **5.163** à partir du substrat **5.161** exploite la réactivité du carbène intermédiaire **5.162**. C'est un des rares exemples d'insertion dans une liaison C-H inactivée d'un cycle à 6 chaînons d'un carbène d'or.

Il est également possible d'envisager d'autres types de produits d'homodimérisation lorsque l'ynamide est substitué par un noyau aromatique. En effet, celui-ci pourrait jouer le rôle du nucléophile et s'additionner sur le cétiniminium intermédiaire, pour conduire à des polycycles aromatiques (schéma 49).

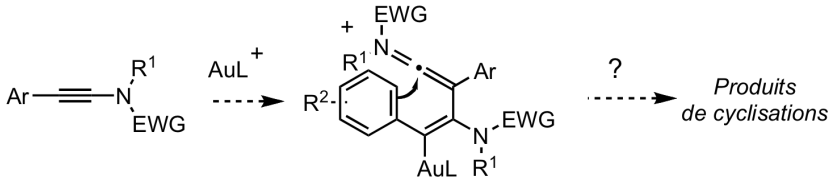


Schéma 49 : Addition nucléophile d'un noyau aromatique sur l'intermédiaire cétèniminium

III. Addition nucléophile d'un noyau aromatique sur l'intermédiaire cétèniminium :

III.1 Résultats préliminaires et optimisation :

Cette réactivité a été envisagée dans un premier temps à partir du substrat **5.164**. Mais aucune des conditions employées n'a permis d'observer la formation d'un produit de dimérisation (schéma 50). La polarisation de l'ynamide **5.164** est très différente des ynamides utilisés précédemment. Il est donc possible qu'il faille un groupement électroattracteur différent pour permettre l'homodimérisation d'ynamides substitués par un noyau aromatique.

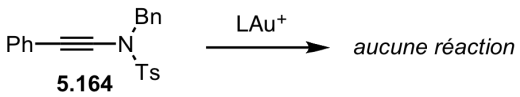
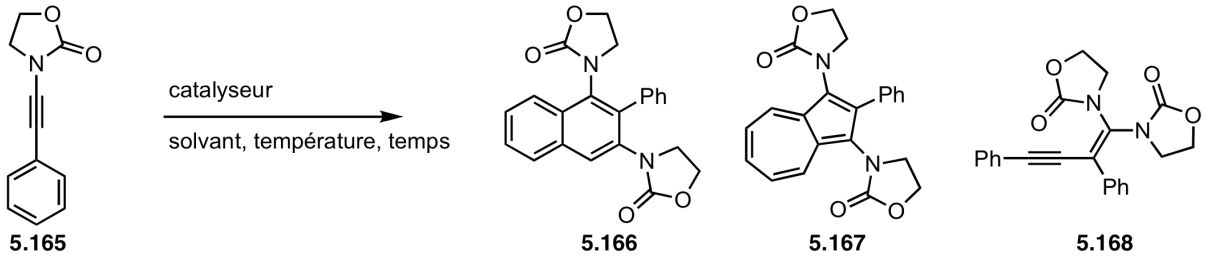


Schéma 50 : Premier essai d'addition d'un noyau aromatique

Le substrat **5.165**, dont le groupe électroattracteur est une oxazolidinone, a été le second substrat testé dans diverses conditions (tableau 10). En présence d'un acide de Brønsted (entrée 1), ou de conditions proches de celles permettant la formation des cyclopentadiènes (entrée 2) l'ynamide **5.165** ne réagit pas. Par contre, l'emploi du couple IPrAuCl/$AgSbF_6$ ou du complexe JohnPhosAu(NCMe)SbF_6 (entrée 3-4) au reflux du 1,2-dichloroéthane a permis d'observer la formation du naphtalène **5.166**. Ce dernier a été obtenu avec un rendement modeste et après un temps de réaction long. Deux autres produits ont également été observés, mais leur faible quantité dans le milieu réactionnel n'a pas permis de définir leur rendement.

Le passage au reflux du toluène permet de réduire le temps de réaction à 24 heures et d'obtenir des rendements similaires en naphtalène **5.166** (entrée 5). Il a également permis l'identification des deux autres produits : l'azulène **5.167** et l'ényne 1,3 **5.168**. Le rendement global de la réaction est correct quand JohnPhosAu(NCMe)SbF_6 est utilisé comme catalyseur. (entrée 5, 75%)

Tableau 10 : Optimisation de la réaction de dimérisation d'un ynamide substitué par un noyau aromatique



Entrée	Catalyseur	Solvant	Temps	Température	Conversion	Rendement (%) **5.166** :**5.167** : **5.168**
1	20 mol % $HNTf_2$	1,2-DCE	24 h	ta à 80°C	0%	-
2	5 mol % $PPh_3AuCl/AgSbF_6$	1,2-DCE	24 h	ta à 80°C	0%	-
3	5 mol % $IPrAuCl/AgSbF_6$	1,2-DCE	48 h	80°C	52%	32/-/-[a]
4	5 mol % $JohnPhosAuSbF_6$	1,2-DCE	72 h	80°C	95%	56/-/-[a]
5	5 mol % $JohnPhosAuSbF_6$	PhMe	24 h	100°C	95%	55/9/11

a) Les composés **5.167** et **5.168** n'ont pas été isolés, et leur rendement ne peut pas être estimé par RMN du proton

Ces trois produits présentent des caractéristiques intéressantes. La formation du naphtalène provient d'une cycloaddition formelle [4+2], l'ényne 1,3 d'une carboamidation formelle d'un ynamide et l'obtention de l'azulène nécessite la formation de trois liaisons C-C et la rupture d'une liaison C-C d'un noyau aromatique. Les conditions de l'entrée 5 ont ensuite été appliquées sur plusieurs ynamides substitués par un noyau aromatique.

D'autres substrats diversement substitués ont été testés par Søren Kramer. Les résultats obtenus ont permis de rationnaliser l'obtention de ces trois produits. Les rendements globaux de ces réactions sont très satisfaisants. Malheureusement, il n'a pas été possible d'obtenir une bonne sélectivité en faveur d'un des trois produits. Les mécanismes réactionnels proposés apportent des indices sur les modifications nécessaires qui pourraient être envisagées afin d'améliorer la sélectivité de la réaction.

III.2 Mécanisme proposé :

Les mécanismes expliquant la formation des trois produits divergent à partir d'un intermédiaire commun de type cétèniminium **5.169** (schéma 51) :

- Si la position *ortho* du noyau aromatique est le nucléophile, le produit sera le naphtalène **5.166** (voie A)
- Si l'addition du noyau aromation est de type *ipso*, l'azulène **5.167** se forme (voie B).
- Enfin l'oxazolidinone peut jouer le rôle de nucléophile, et ce qui fournit le produit de carboamidation **5.168**.

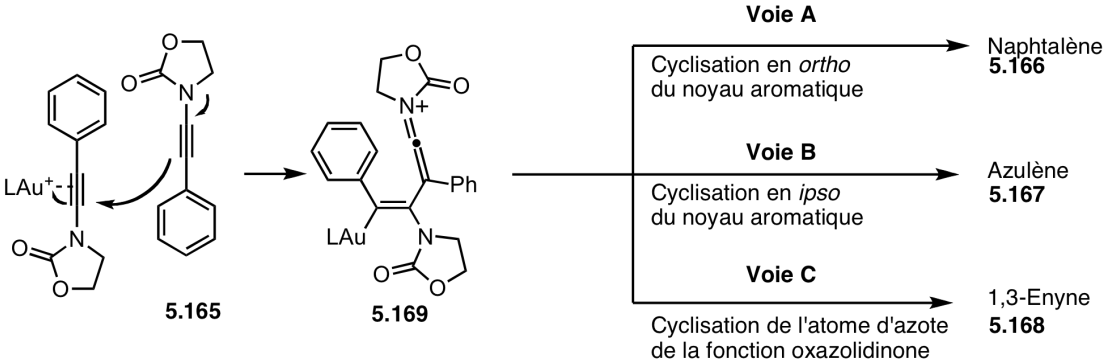


Schéma 51 : Additions possibles sur l'intermédiaire cétèniminium

Les détails de ces mécanismes sont les suivants :

- la voie A (schéma 52) : L'addition de la position *ortho* du noyau aromatique produit l'intermédiaire **5.170**. L'élimination d'un proton, suivie d'une protodémétallation fournit le naphtalène **5.166**.

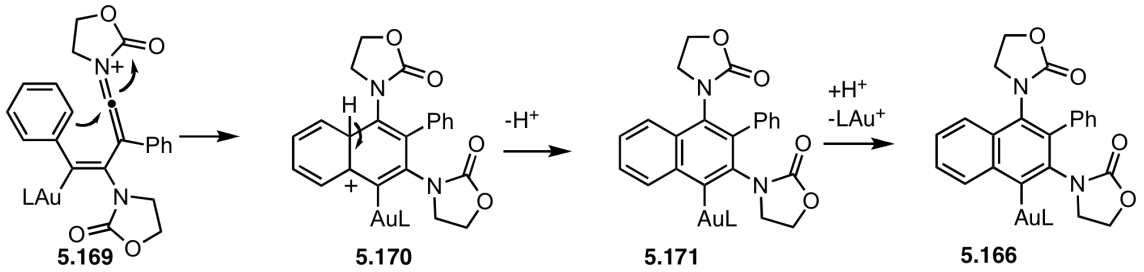


Schéma 52 : Mécanisme proposé pour la formation des naphtalènes

- La voie B (schéma 53): L'intermédiaire **5.172** provient de l'addition du carbone en position *ipso* du noyau aromatique. Ce composé est en équilibre avec l'espèce cationique **5.173**, dont l'ouverture du noyau cyclopropanique fournit l'iminium **5.174**. Le départ de l'or produit l'azulène **5.167**.

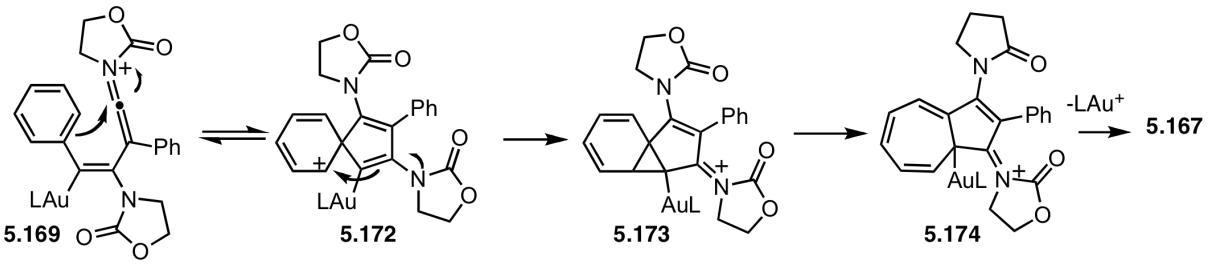


Schéma 53 : Mécanisme proposé pour la formation des azulènes

- La voie C (schéma 54) implique l'addition de l'atome d'azote de l'oxazolidinone[184]. Elle est donc favorisée lorsque le noyau aromatique est appauvri, et par conséquent moins nucléophile. Cette addition fournit l'intermédiaire **5.175**. Son ouverture produit l'allènyl or **5.176**, qui conduit à l'ényne 1,3 **5.168** après le départ de l'or.

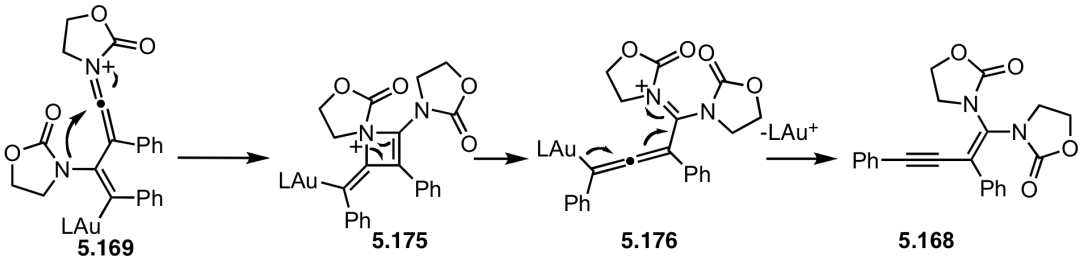


Schéma 54 : Mécanisme proposé pour la formation des 1,3-énynes

[184] Un mécanisme qui présente des similarités peut être trouvé dans cet article : Hsung, R.P.; Zificsak, C.A.; Wei, L.-L.; Douglas, C.J.; Xiong, H.; Mulder, J.A. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1237.

IV. Conclusions et perspectives :

Ce projet a permis de montrer qu'il était possible de réaliser l'addition d'une fonction alcyne nucléophile sur un alcyne activé par un complexe d'or(I). Cette dimérisation a été rendue possible grâce au caractère ambivalent des ynamides.

Cette étape de dimérisation permet de générer un intermédiaire cétèniminium réactif, dont la réactivité a permis d'obtenir plusieurs types de produits de dimérisation (schéma 55).

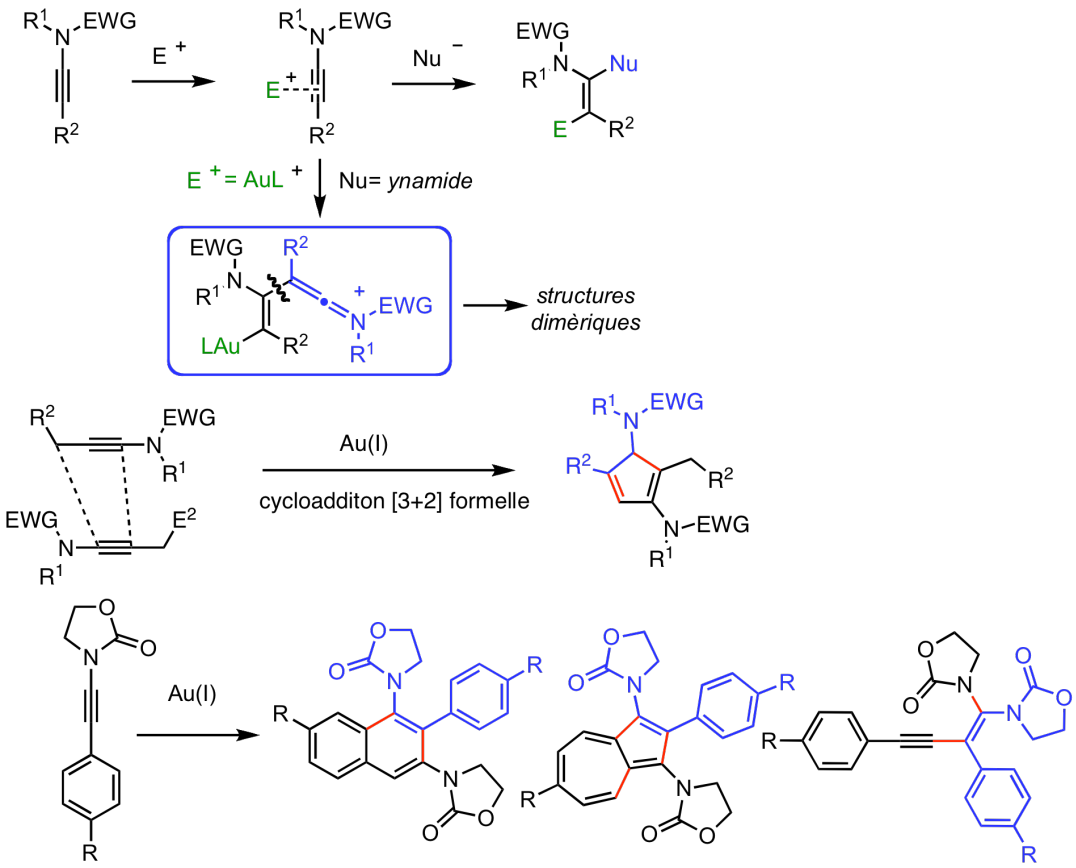
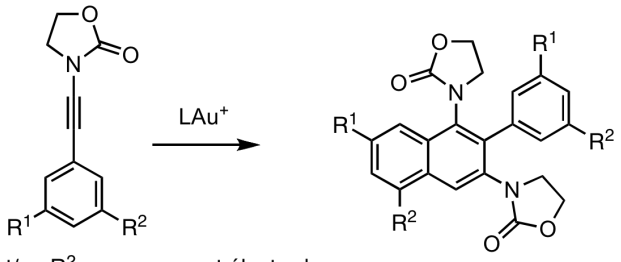


Schéma 55 : Résumé du projet réalisé

Ce chapitre a permis de montrer une réactivité nouvelles des complexes d'or(I). Ils permettent d'activer suffisamment une fonction alcyne afin qu'une seconde fonction alcyne 'nucléophile' puisse s'additionner. Ce mode de réactivité a pu être appliqué de manière inter- et intramoléculaire pour obtenir des structures variées.

Des extensions sont possibles dans le cas de l'homodimérisation d'ynamides. Ainsi, notre étude n'a pas pu être exhaustive sur les ynamides substitués par un noyau aromatique. Il serait intéressant de généraliser cette méthode pour développer un nouvel accès sélectif à des naphtalènes, à des azulènes ou à des 1,1-diamino-1-én-3-ynes. Ceci devrait être possible en modifiant les caractéristiques des substrats, et/ou les conditions utilisées (ces hypothèses s'appuient sur les résultats obtenus par Søren Kramer):

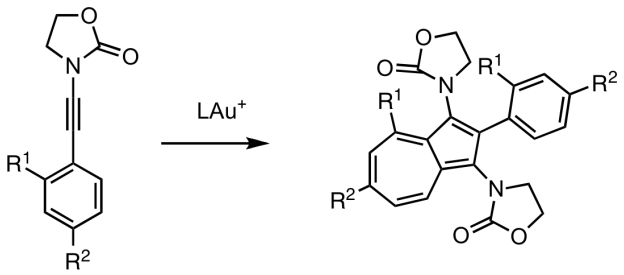
- Le naphtalène devrait être favorisé si la position *ortho* du noyau aromatique est enrichie. Pour cela des substituants riches en position *méta* sont nécessaires.



R^1 et/ou R^2 = groupement électrodonneur

Schéma 56 : Synthèse de dérivés de naphtalène

- La formation de l'azulène pourrait être optimisée par l'utilisation du catalyseur $IPrAuSbF_6$ et devrait s'améliorer en présence de subsituants riches en position *ortho* et *para* du noyau aromatique.



R^1 = groupement électrodonneur
R^2= H ou groupement électrodonneur

Schéma 57 : Synthèse de dérivés d'azulène

- La formation de l'ényne est favorisée lorsque le noyau aromatique est faiblement nucléophile. Donc, des groupements électroattracteurs devraient favoriser sa formation. Une autre possibilité consisterait à substituer les deux positions *ortho* du noyau aromatique afin d'inhiber les formations du naphtalène ou de l'azulène.

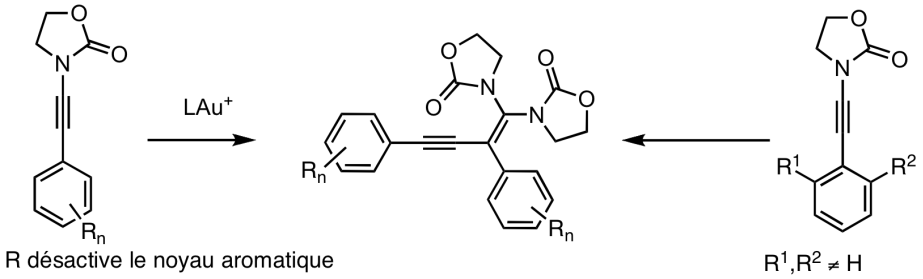
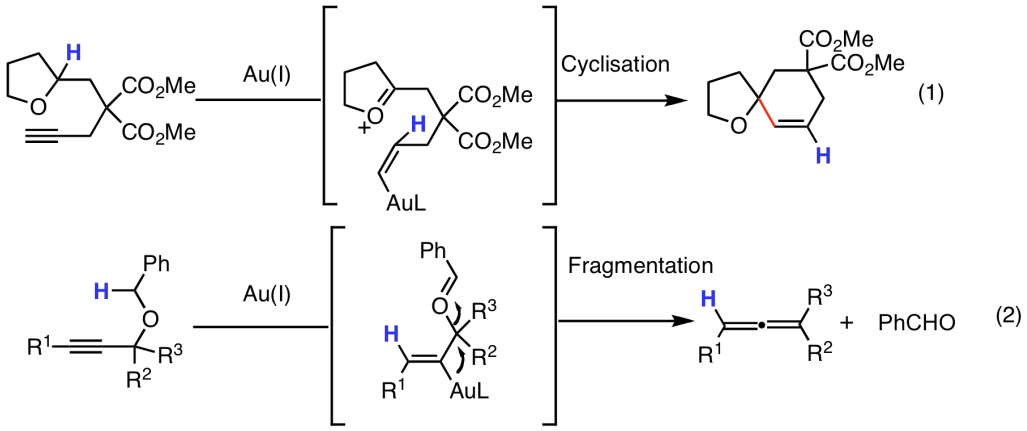


Schéma 58 : Synthèse de dérivés d'ényne 1,3

Chapitre 6 : Transfert formel d'hydrure 1,5 sur une fonction alcyne activée par l'or(I)

Ce chapitre présente deux méthodologies dont l'objectif est la réalisation d'un transfert d'hydrure sur une fonction alcyne activée par l'or. Dans les deux cas, l'atome d'hydrogène transféré se trouve en position α d'un atome d'oxygène. Ces deux transformations font intervenir un même intermédiaire possèdant deux fonctions réactives : un oxonium et un vinyl or. Cet intermédiaire peut évoluer de deux manières distinctes. Soit le vinyl or cyclise sur l'oxonium et fournit des hétérocycles oxygénés, soit cet intermédiaire fragmente et produit des allènes.



Ces projets sont présentés dans les deux parties qui composent ce chapitre.

Partie 1 : Hydroalkylation d'alcynyl éthers par une séquence catalysée à l'or(I) d'une migration d'hydrure 1,5 suivie d'une cyclisation.

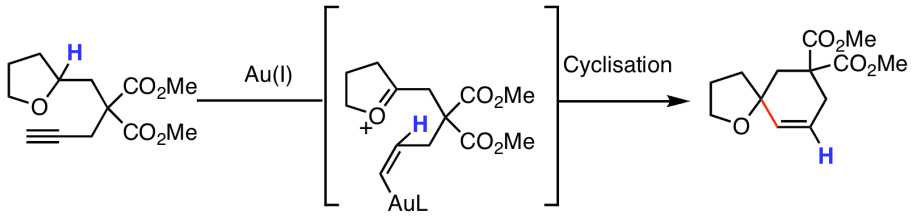
Ces résultats ont fait l'objet d'une publication avec le Dr. Igor D. Jurberg et le Dr. Fabien Gagosz. Les résultats de ce chapitre sont ceux réalisés par l'auteur de ce manuscrit. Les résultats complémentaires peuvent être consultés dans la publication suivante :

Hydroalkylation of Alkynyl Ethers via a Gold(I)-Catalyzed 1,5-Hydride Shift/Cyclization Sequence

Jurberg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3543.

I. Introduction :

La fonctionnalisation de liaisons C-H sp^3 fait partie des réactions les plus difficiles à réaliser[185]. Les procédés d'oxydo-réduction intramoléculaires font partie de cette famille de transformations. Ces procédés font intervenir une séquence d'un transfert formel d'hydrure réalisé de manière intramoléculaire, suivi d'une cyclisation. La méthodologie développée dans ce chapitre permet la fonctionnalisation d'une liaison C-H en position α d'un éther par une séquence du transfert d'hydrure 1,5 sur une fonction alcyne activée par un complexe d'or(I) et d'une cyclisation. Elle a permis la synthèse d'hétérocycles variés.



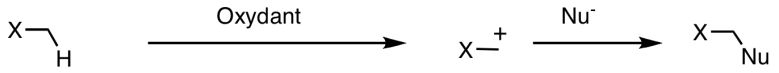
Une première partie présentera brièvement les procédés d'oxydo-réduction, et plus particulièrement ceux réalisés de manière intramoléculaire. Ensuite, le projet réalisé dans le cadre de la thèse sera présenté.

[185] Issue spéciale de Chemical Society Reviews à ce sujet : *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 1845-2040. Autres revues : a) Diaz-Raquejo, M.; Pérez, P.J. *Chem. Rev.*, **2008**, 3379. b) Davies, H.M.L.; Manning, J.R. *Nature*, **2008**, *451*, 417. c) Lewis, J.C.; Bergman, R.G.; Ellman, J.A *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1013. d) Lyons, T.W.; Sanford, M.S. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1147. e) Newhouse, T.; Baran, P.S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3362. f) Godula, K.; Sames, D.*Science*, **2006**, *312*, 67.

II. Les procédés d'oxydo-réduction intramoléculaires :

II.1 Principe :

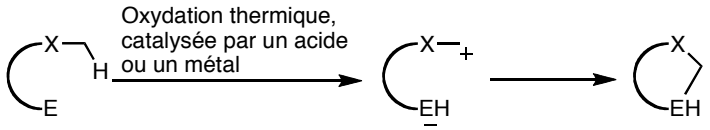
Les réactions de fonctionnalisation C-H sont variées et reposent sur divers principes. Dans le chapitre 3, il a été question de la fonctionnalisation de liaison C-H sp^2 d'un noyau aromatique. Ici il sera question de fonctionnalisations de liaison C-H sp^3. Les procédés d'oxydo-réduction sont des processus de fonctionnalisation d'une liaison C-H, initiée par son oxydation de suivie de l'addition d'un nucléophile sur le carbocation résiduel (schéma 1). Pour cela, il faut la présence d'un groupe X qui stabilise un carbocation adjacent. Cette séquence permet de transformer une liaison C-H en liaison C-Nu (schéma 1).



X stabilise un carbocation en α

Schéma 1 : Principe des procédés d'oxydo-réduction pour fonctionnaliser une liaison C-H

Dans le cas de réactions intramoléculaires, ce type de séquence conduit à un produit cyclique (schéma 2). Le groupement X doit stabiliser un carbocation adjacent. L'oxydant E sert de nucléophile après le transfert de l'hydrure. Ce groupement E peut être un accepteur 1,4 comme un méthylène malonate ou bien un accepteur 1,2 comme un iminium. En général, ces groupements doivent être activés par un acide de Lewis ou de Brønsted pour permettre le transfert d'hydrure.



E : accepteur d'hydrure

Schéma 2 : Principe des procédes d'oxydo-réduction/cyclisation

Ces procédés seront présentés en fonction des accepteurs. Dans un premier temps, les transferts d'hydrure sur un accepteur 1,4 seront présentés, suivis des transferts sur les accepteurs 1,2 et enfin des transferts sur les fonctions alcynes.

II.2 Transfert d'hydrure intramoléculaire sur un accepteur 1,4 :

Les premiers procédés initiés par un transfert d'hydrure intramoléculaire qui ont été rapportés tirent profit de l'effet *tert*-amino[186]. Dans ce cas, l'hydrure provient d'une amine tertiaire, qui permet la formation d'un carbocation stabilisé sous forme d'iminium.

Ces réactions se déroulent en conditions thermiques avec l'atome d'hydrogène transféré en position α d'une amine tertiaire qui est transféré sur un accepteur 1,4 qui peut être un méthylène malonitrile ou un méthylène malonate. Le substrat **6.1** fournit, par exemple, le composé tricyclique **6.2**[187]. Le mécanisme est le suivant : le transfert d'hydrure 1,5 produit le zwitterion **6.3** où les deux charges sont stabilisées : le cation par l'atome d'azote et l'anion par les deux fonctions esters. La cyclisation de l'anion sur l'iminium produit le dérivé de tétrahydroquinoléine **6.2** (schéma 3).

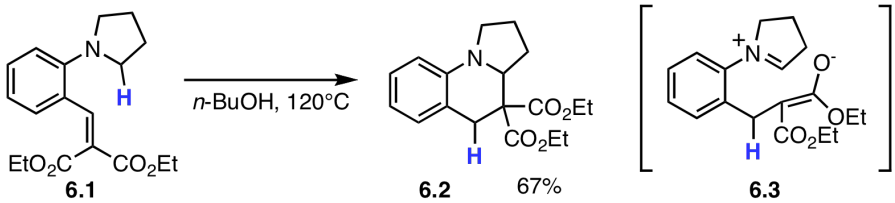


Schéma 3 : Effet *tert*-amino

L'effet *tert*-amino a également été étudié en utilisant des substrats asymétriques[188]. Cela permet de vérifier si le transfert d'hydrure 1,5 conserve les informations de chiralité. Cette hypothèse a été étudiée avec le substrat **6.4**, qui possède un atome d'hydrogène transférable sur un centre asymétrique et deux autres sur un centre achiral. Dans les conditions décrites précédemment, il fournit un mélange des produits **6.5** et **6.6**. Ceux-ci résultent respectivement du transfert de l'atome d'hydrogène du centre tertiaire asymétrique, et du transfert de l'atome d'hydrogène du centre secondaire en position α de l'amine. Le composé **6.5** est optiquement actif, cela permet d'affirmer que les informations de chiralité sont transférées lors d'une migration d'hydrure 1,5 (schéma 4).

[186] Revue sur l'effet *tert*-amino : Mátyus, P.; Eliás, O.; Tapolcsány, P.; Polonka-Bálint, A.; Halász-Dajika, B. *Synthesis*, **2006**, *16*, 2625.
[187] Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Visser, R.; Harkema, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *49*, 269.
[188] Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Reinoudt, D.N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *39*, 3136.

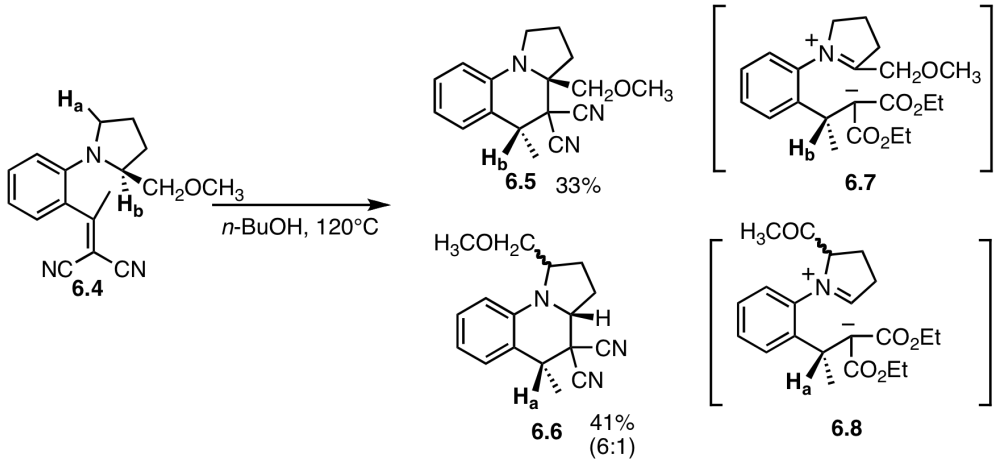


Schéma 4 : Transfert d'un hydrure porté par un carbone asymétrique

Ce dernier exemple met en évidence un des inconvénients des conditions thermiques : la sélectivité entre le transfert d'un atome d'hydrogène porté par un centre secondaire et celui porté par un centre tertiaire est mauvaise. Des conditions plus douces sont nécessaires pour améliorer cette sélectivité. Ceci a pu être réalisé par le développement de procédés d'oxydo-réduction intramoléculaires catalysées par un acide de Lewis (schéma 5). Ceux-ci permettent la diminuer de la température nécessaire à la réaction, et d'améliorer la sélectivité. Ces nouvelles conditions ont été appliquées sur les composés **6.9**[189] et **6.11**[190]. Le transfert d'hydrure 1,5 est initié par l'activation d'un des groupements esters du méthylène malonate par un acide de Lewis. L'iminium ainsi formé est ensuite piégé par l'éther d'énol et fournit les produits **6.10** et **6.12**. Le produit **6.12** provient du transfert sélectif de l'atome d'hydrogène présent sur le centre le plus encombré. Ainsi l'utilisation de conditions plus douces permet d'effectuer sélectivement le transfert d'hydrure qui fournit l'iminium intermédiaire le plus stable.

[189] Michihiko, N.; Hisashi, Y.; Toshiya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, *20*, 3327.
[190] Mori, K.; Kawasaki, T.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1732.

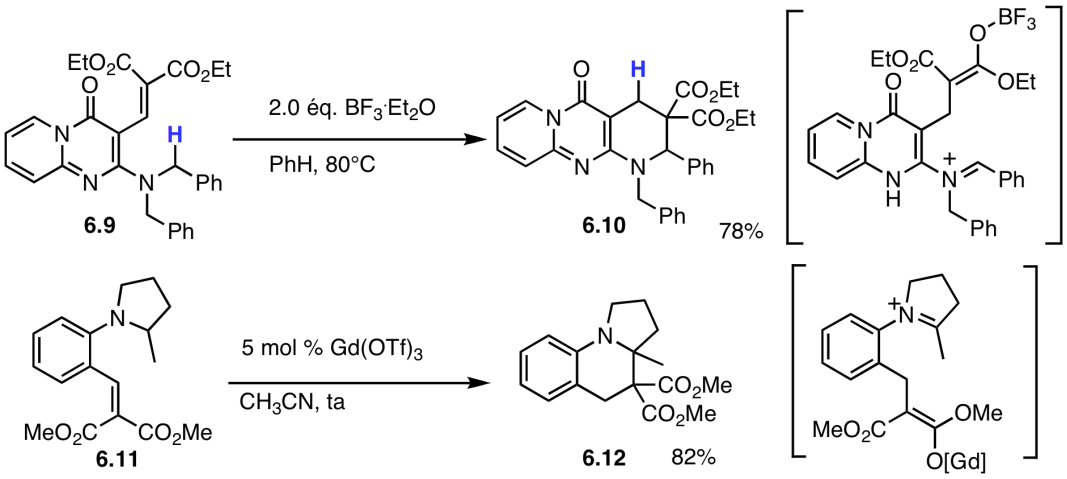


Schéma 5 : Utilisation d'un acide de Lewis pour permettre les procédés d'oxydo-réduction intramoléculaires

L'emploi d'un acide de Lewis permet également d'étendre les possibilités de cette transformation. L'effet *tert*-amino n'est plus nécessaire et l'accepteur d'hydrure n'est pas forcément un méthylène malonate, ou un méthylène malonitrile.

Ainsi, l'atome d'hydrogène transféré peut être en position α d'un atome d'oxygène (schéma 6). Le donneur d'hydrure peut être un noyau tétrahydropyranique[191] (**6.13**), tétrahydrofuranique[192] (**6.15**) ou bien un éther acyclique[193] (**6.17**). L'accepteur est également modifié : il peut être un aldéhyde insaturé (**6.15**) ou bien un dioxolane (**6.17**). Ces trois transformations peuvent être réalisées à température ambiante. Lorsque l'accepteur est un aldéhyde insaturé, le mécanisme est similaire à celui impliquant l'activation d'un méthylène malonate. Par contre, l'activation du dioxolane insaturé implique l'ouverture temporaire du dioxolane.

[191] McQuaid, K.M.; Long, J.Z.; Sames, D. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2972.
[192] Pastine, S.J.; McQuaid, K.M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12180.
[193] McQuaid, K.M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 402.

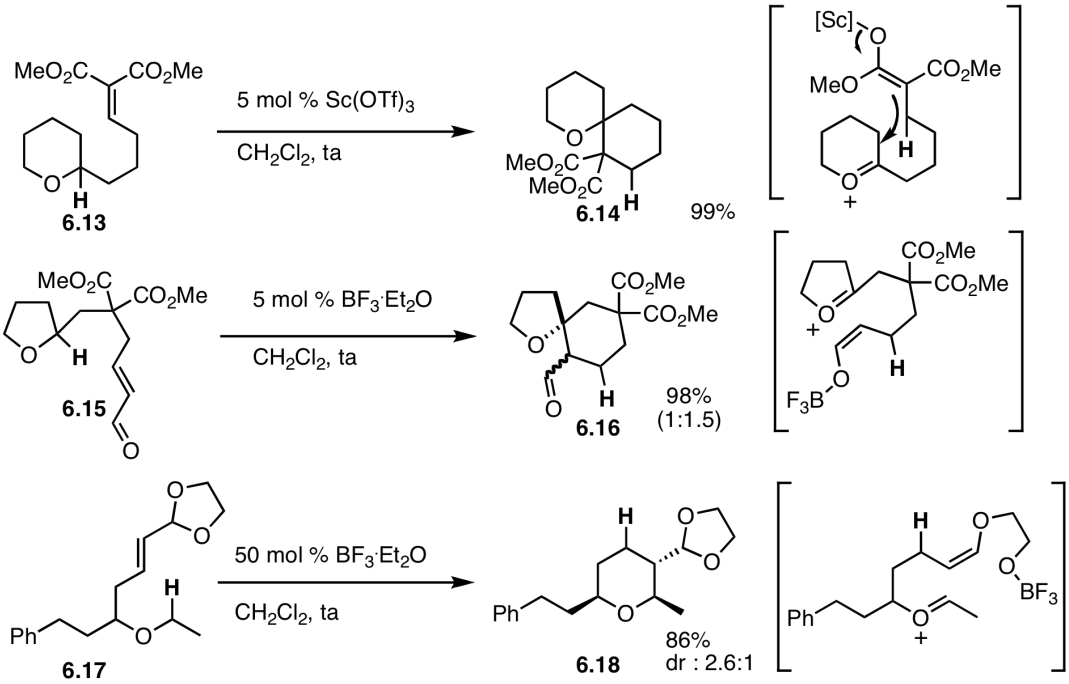


Schéma 6 : Stabilisation du carbocation par un oxonium

Un dernier type d'accepteur 1,4 peut être utilisé dans cette transformation : un iminium α,β insaturé généré *in situ*[194] (schéma 7). Il est ainsi possible d'obtenir le produit **6.20** à partir de l'aldéhyde **6.19** et de l'indole. La condensation de la position C(3) de l'indole sur l'aldéhyde **6.19** produit l'iminium **6.21**. Cet iminium est un accepteur 1,4 sur lequel le transfert d'hydrure 1,5 est réalisé. Le nouvel intermédiaire **6.22** ainsi formé subit ensuite l'addition nucléophile de la position C(2) de l'indole pour donner le produit **6.20**.

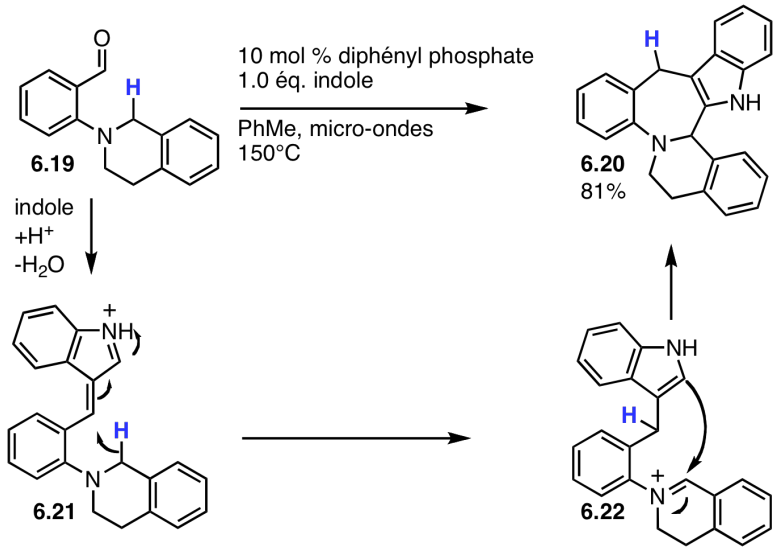


Schéma 7 : Transfert 1,5 d'hydrure sur un iminium α,β insaturé

[194] Haibach, M.C.; Deb, I.; Kanta De, C.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2100

Ces méthodes permettent d'élargir considérablement le champ d'applications des procédés d'oxydo-réduction intramoléculaires. De nombreux hétérocycles peuvent être préparés grâce à ces transformations. La plupart de ces réactions créent au moins un nouveau centre asymétrique dans le produit d'arrivée.

Malgré cela, peu de méthodes exploitent le transfert d'un hydrogène porté par un centre asymétrique (schéma 8). Dans ces cas, la plupart des méthodes font appel à l'utilisation d'un catalyseur asymétrique : ce dernier peut être un acide de Lewis avec un ligand chiral[195] (schéma 8, éq. 1), un acide phosphorique chiral[196] (schéma 8, éq. 2), ou un organocatalyseur dérivé de proline, qui formera un iminium intermédiaire[197] sur lequel le transfert d'hydrure 1,5 aura lieu (schéma 8, éq. 3).

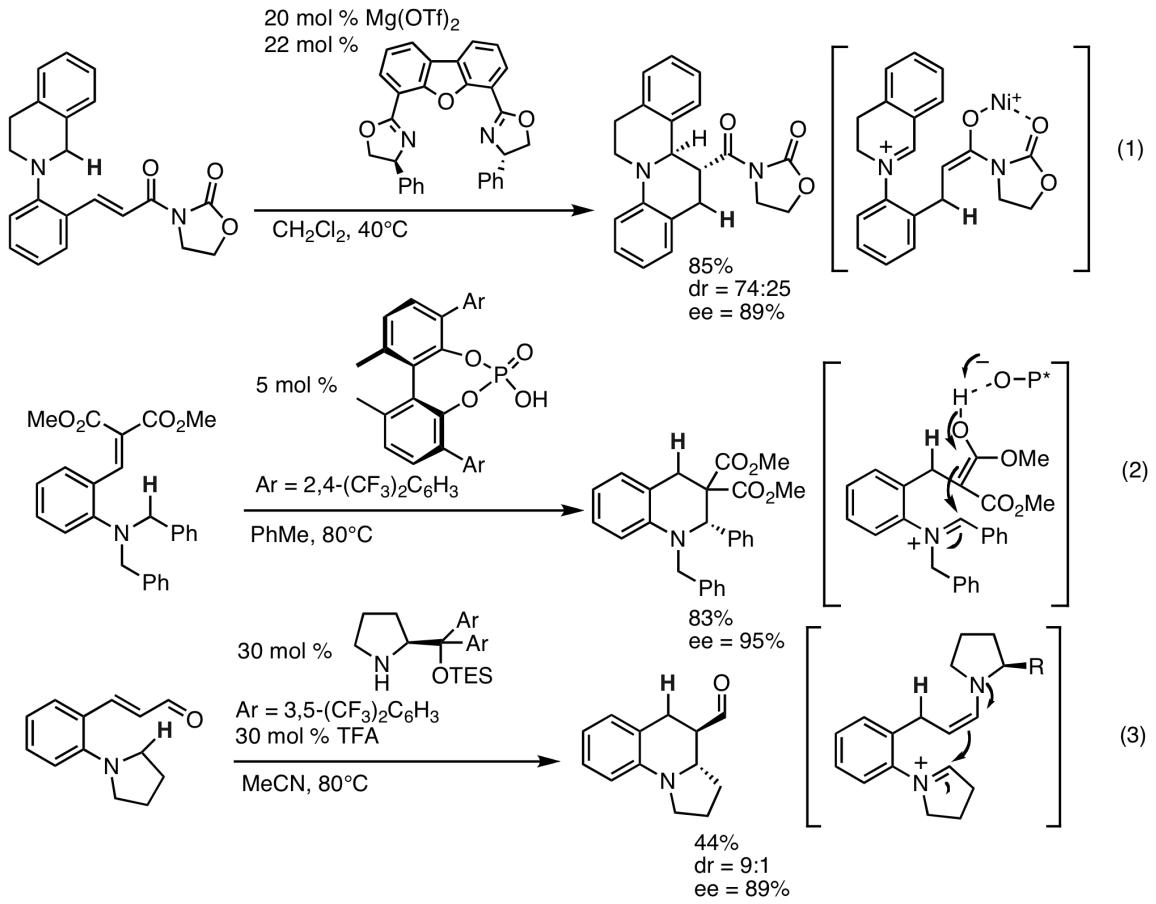


Schéma 8 : Procédés d' oxydo-réduction initié par un catalyseur asymétrique.

Ces quelques exemples illustrent les possibilités synthétiques offertes par une séquence de transfert d'hydrure 1,5/cyclisation sur des accepteurs 1,4. Il est également

[195] Murarka, S.; Deb, I.; Zhang, C.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13226.
[196] Mori, K.; Kensuke, E.;Kurihara, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.,* **2011**, *133*, 6166.
[197] Kang, Y.K.; Kim, S.M.; Kim, D.Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11847.

possible d'utiliser des iminiums générés *in situ* comme accepteur 1,2 d'hydrure. Cette possibilité est l'objet de la prochaine partie.

II.3 Transfert d'hydrure 1,5 sur un accepteur 1,2 :

Il est également possible de réaliser les transferts d'hydrure 1,5 sur des accepteurs 1,2 d'hydrure, à l'instar d'un iminium (schéma 9). Ainsi, l'iminium **6.25**, formé par addition de l'aniline sur l'aldéhyde **6.23** en milieu acide, initie une migration d'hydrure 1,5. La fonction amine de l'intermédiaire **6.26** ainsi généré cyclise sur le nouvel iminium pour fournir le produit **6.24**[198]. Cette méthode permet d'utiliser un hétéroatome comme nucléophile, un fait rare dans ce type de réaction.

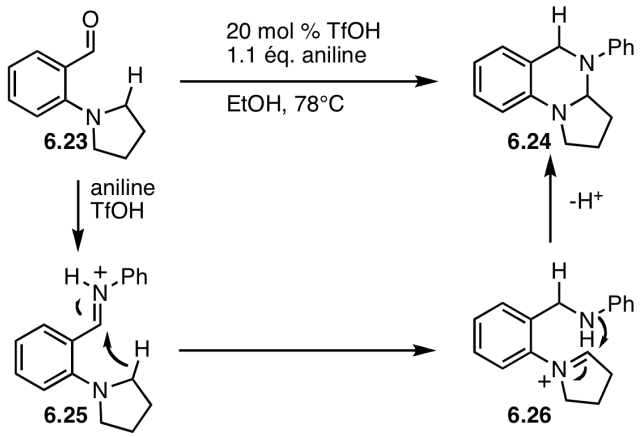


Schéma 9 : Transfert d'hydrure 1,5 sur un accepteur 1,2

Ces différents exemples attestent qu'il est possible de réaliser des transferts d'hydrure sur des accepteurs 1,4 ou 1,2 qui portent des hétéroatomes. Ces méthodes sont en constante évolution. Depuis quelques temps, ce type de transformations est de plus en plus largement appliqué sur des substrats possèdant des fonctions alcynes activées par des métaux électrophiles.

[198] Zhang, C.; Murarka, S.; Seidel, D. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 219

II.4 Transfert d'hydrure 1,5 sur un alcyne :

Les réactions de migration d'hydrure sur un alcyne nécessitent l'activation de l'alcyne par un métal électrophile. Deux mécanismes distincts peuvent entrer en jeu dans ce type de transformations (schéma 10) :

- La voie A. Un vinylidène métal **6.33** formé à partir de l'alcyne **6.32** déclenche le transfert d'hydrure, et fournit l'intermédiaire **6.34**. Ce dernier permet la formation des composés **6.35** et/ou **6.36**.
- La voie B. L'activation électrophile de l'alcyne **6.32** par le métal initie la migration de l'hydrure et fournit l'intermédiaire **6.38**. Ce dernier produit les composés **6.39** et/ou **6.36**.

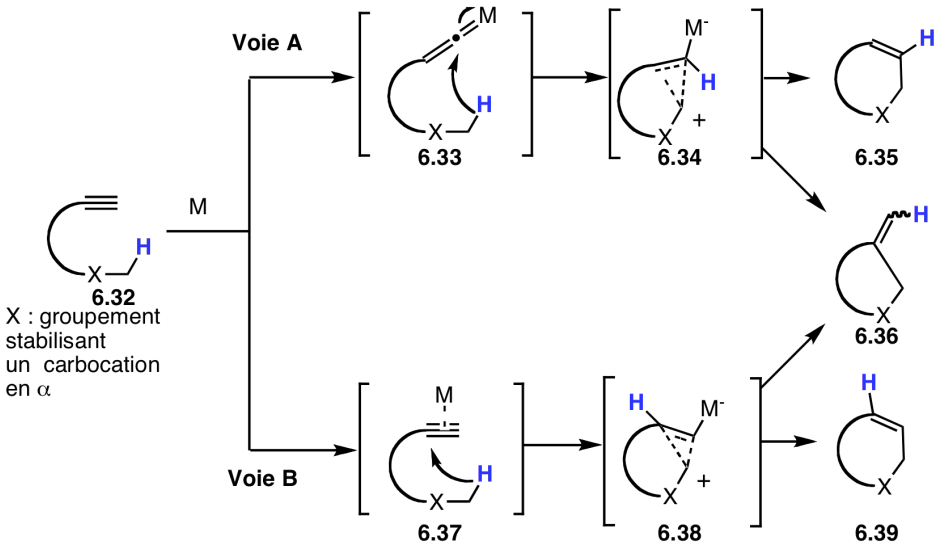


Schéma 10 : Mécanismes possibles pour un transfert d'hydrure sur un alcyne

Seule la voie B peut être empruntée lorsque l'alcyne n'est pas terminal. Dans les autres cas, ces deux mécanismes sont difficiles à distinguer puisque la structure des produits finaux sont identiques. La seule différence est la position de l'atome d'hydrogène qui a été transféré dans les composés **6.35** et **6.39**. Une expérience de deutération peut néanmoins permettre de connaître le mécanisme dans le cas où le produit formé est de type **6.35** ou **6.39**. En général, la formation du composé **6.36** ne permet pas de conclure quand à un passage par la voie A ou B : Même si la position de l'atome d'hydrogène transféré devrait être différente en fonction du

mécanisme opérant, le métal électrophile employé peut isomériser la double liaison exocyclique.

Le carbène de Shrock **6.40** est un cas particulier de ce type de transformations[199]. En effet, le substrat contient déjà le centre métallique sous la forme d'un carbène (schéma 11). Ce dernier active suffisamment l'alcyne pour qu'un atome d'hydrogène de l'amine tertiaire soit transféré en conditions thermiques. Après cyclisation, le produit **6.41** est formé. Le composé **6.41** peut ensuite être engagé dans des diverses réactions telle une benzannèlation de Dötz.

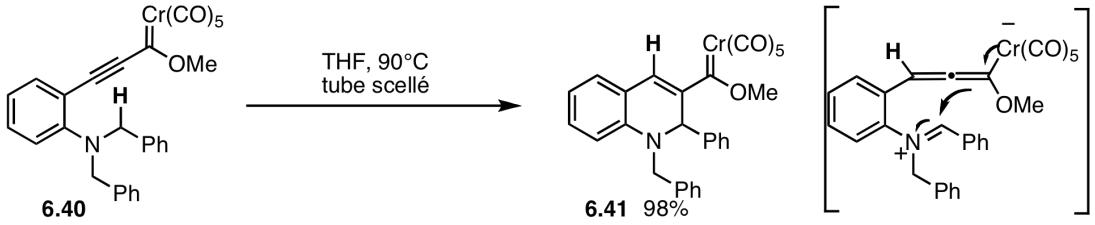


Schéma 11 : Transfert d'hydrure sur un alcyne

Le substrat **6.42** utilise un alcyne substitué par un groupement sulfone électroattracteur (schéma 12). L'atome d'hydrogène transféré provient d'un éther benzylique. Dans ce cas, l'activation de l'alcyne par le rhodium initie le transfert d'hydrure 1,5 qui fournit le dihydropyrane **6.43** après cyclisation[200]. Cette transformation se limite aux transferts d'hydrure sur une fonction alcyne activée qui porte une sulfone comme groupe électroattracteur.

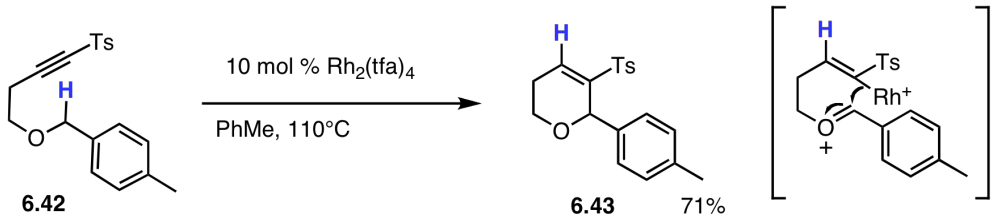


Schéma 12 : Procédé d'oxydo-réduction sur une fonction alcyne substituée par une sulfone.

Les dérivés d'1-éthynyl-2-alkylbenzène **6.44** peuvent également être engagés dans des procédés d'oxydo-réduction intramoléculaires. Cependant, trois mécanismes différents

[199] Barluenga, J.; Fañanás-Mastral, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6594.
[200] Shikanai, D.; Murase, H.; Hata, T.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3166.

peuvent être considérés pour cette transformation (voir schéma 13). Tous impliquent la formation du vinylidène métal **6.45** qui peut évoluer selon trois voies :

- un réarrangement sigmatropique 1,5 (voie C), qui fournit le carbène métal **6.46**. L'électrocyclisation de ce carbène produit le métallacycle **6.47**, dont la démétallation forme l'indène **6.49**.
- l'insertion d'un vinylidène d'or dans une liaison C-H (voie D) produit l'indène **6.49** après démétallation.
- un transfert d'hydrure 1,5 (voie E) forme le zwitterion **6.48**, qui se réarrange pour former le carbène **6.46**. Ce dernier évolue ensuite comme dans la voie C.

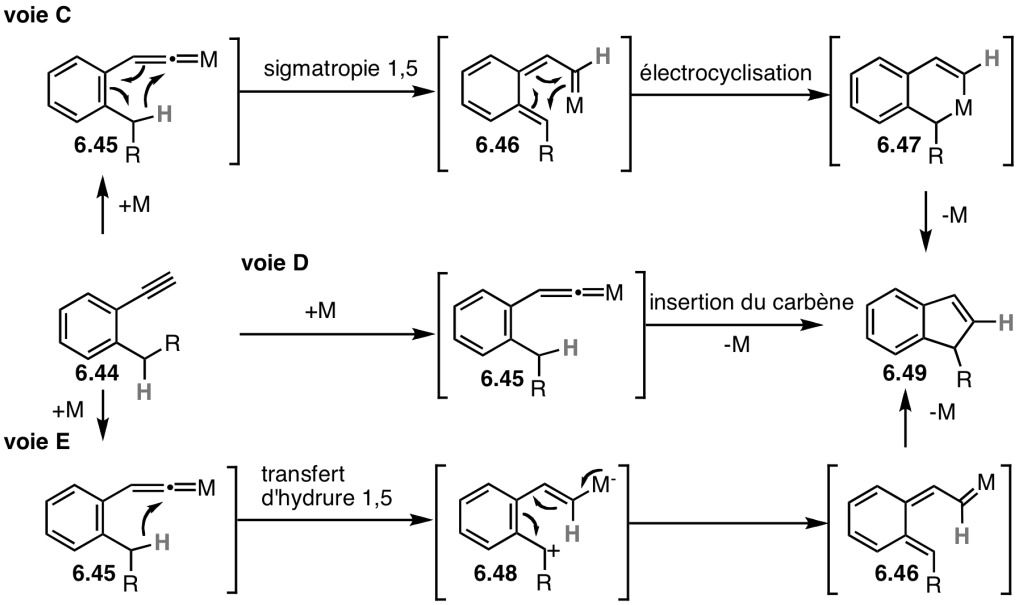


Schéma 13 : Mécanismes pour les dérivés d'éthynylbenzène.

Ces trois mécanismes peuvent être envisagés pour les substrats de type **6.44**, ils conduisent au même type de produit et il est généralement difficile de les différencier. Ces transformations n'impliquent donc pas forcément de transfert d'hydrure. Quelques exemples représentatifs sont répertoriés dans le schéma 14[201].

[201] a) Odedra, A.; Datta, S.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.,* **2007**, *72*, 3289; b) Bajracharaya, G.B.; Pahadi, N.K.; Gridnev, I.D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6204; c) Yang, S.; Li, Z.; Jian, X.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3999. d) Tobisu, M.; Nakai, H.; Chatani, N. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5471.

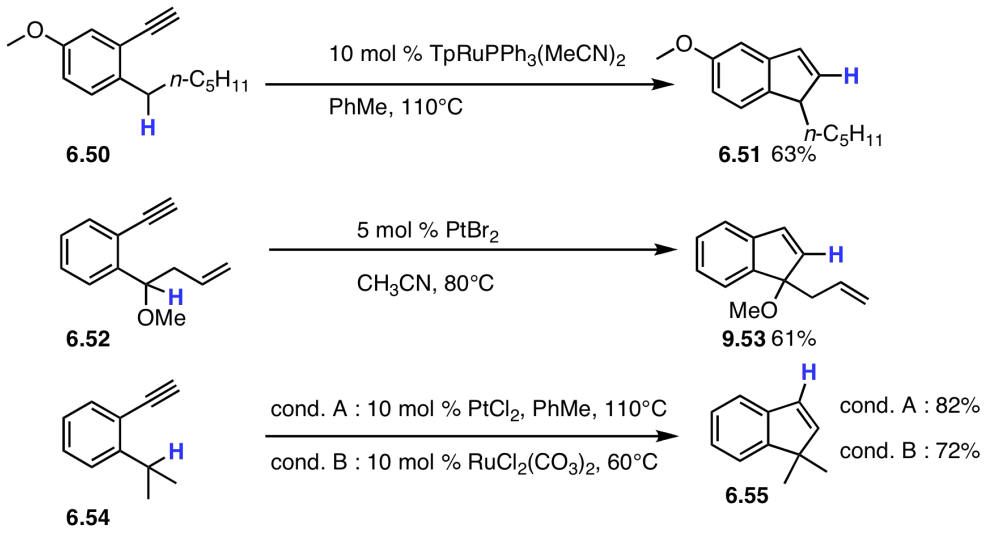


Schéma 14 : Synthèses d'indènes

III. Hydroalkylation d'alcynyl éthers par une séquence de transfert d'hydrure/cyclisation catalysée à l'or(I) :

III.1 Origine du projet :

La méthodologie développée par Sames et son équipe[192], qui permet d'effectuer un transfert de l'hydrure du noyau tétrahydrofuranique du composé **6.15** sur le résidu aldéhyde α,β insaturé, est à l'origine de ce projet. Nous pensions utiliser le même donneur d'hydrure mais en présence d'un alcyne activé par un complexe d'or(I) comme accepteur. La migration formerait d'hydrure un oxonium intermédiaire qui pourrait conduire aux produits **6.57** et **6.58** (schéma 15).

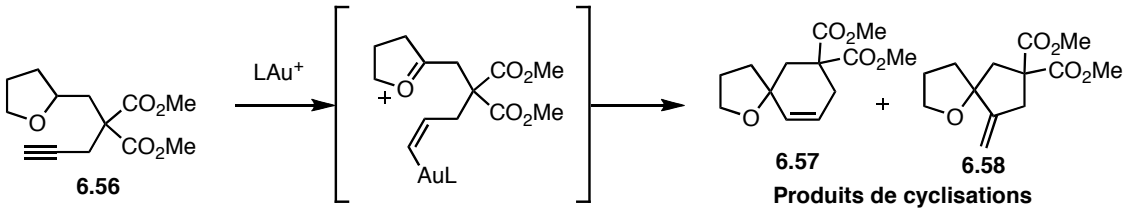


Schéma 15 : Origine du projet

A notre connaissance, aucune migration d'hydrure sur une fonction alcyne n'étant ni activée par un groupement électroattracteur ni un dérivé d'1-éthynyl-2-alkylbenzène n'avait été rapportée dans la littérature quand nos travaux ont débuté (schéma 10).

Durant la soumission de notre article, Sames et son équipe[202] ont publié un article qui décrit un travail similaire. Dans celui-ci, le composé **6.56** mis en présence de platine(IV) dans l'acétonitrile à 120°C dans un tube scellé fournit le produit **6.58** (schéma 16). Cette transformation fait appel au même processus que celui que nous avions envisagé. Cependant, les conditions sont très dures (métal très électrophile, et nécessité d'effectuer la réaction dans un tube scellé en boîte à gants et d'utiliser des solvants distillés). Il est à noter que le mécanisme n'a pas pu être déterminé.

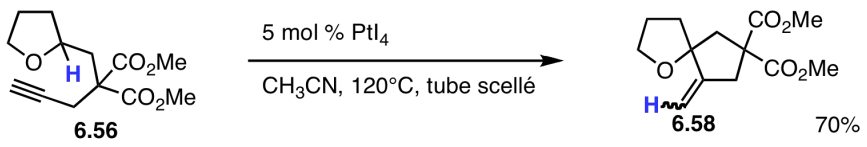


Schéma 16 : Méthodologie développée par Sames et son équipe

III.2 Premier essai et optimisation des conditions de la réaction :

Le premier essai de cette transformation a été réalisé sur le substrat **6.56** avec XPhosAu(NCMe)SbF_6 comme catalyseur au reflux du chloroforme (schéma 17). Au bout de sept heures, un mélange de quatre produits s'est formé. Les produits majoritaires sont le dérivé de cyclohexène **6.57** et la cétone **6.60**. Le cyclohexène **6.57** provient effectivement d'une séquence transfert d'hydrure 1,5/cyclisation, ce qui valide notre approche. Par contre, le composé **6.60** provient de l'hydratation de l'alcyne et n'est donc pas désiré. Les produits minoritaires sont l'*exo*-méthylène cyclopentane **6.58** et le tricycle **6.59** qui sont eux aussi issus d'un transfert d'hydrure 1,5.

[202] Vadola, P.A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16525.

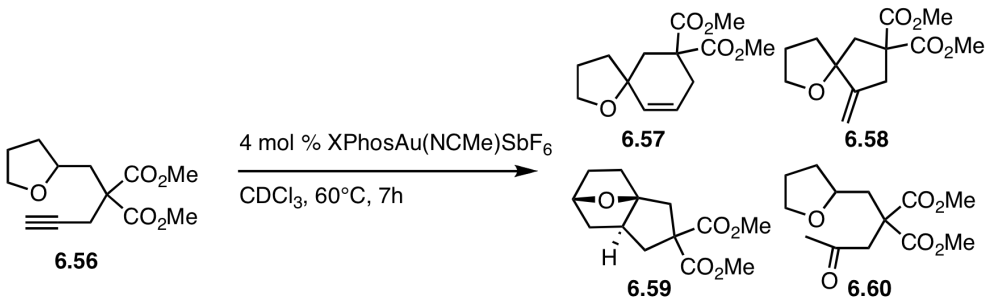


Schéma 17 : Résultats préliminaires

Ce premier résultat encourageant nous a conduit à optimiser les conditions de réaction (tableau 1). Ni $PtCl_2$, $AuBr_3$ ou $AuBr_3/3AgNTf_2$ n'ont permis d'observer la formation des produits désirés (entrées 1-3). Seules des traces de la cétone **6.60**, produit d'hydratation, sont observées dans ces cas là. L'emploi des complexes d'or $PPh_3Au(NCMe)SbF_6$, $PPhCy_2Au(NCMe)SbF_6$ et (2,4-*t*-BuOPh)$_3$PAu(NCPh)SbF_6 n'a permis de n'obeserver que la formation de traces du produit de cyclisation désiré **6.57** (entrée 4-7). Ces échecs résultent de l'instabilité de ces complexes d'or dans les conditions de la réaction. En effet, un précipité noir apparaît rapidement dans le milieu réactionnel.

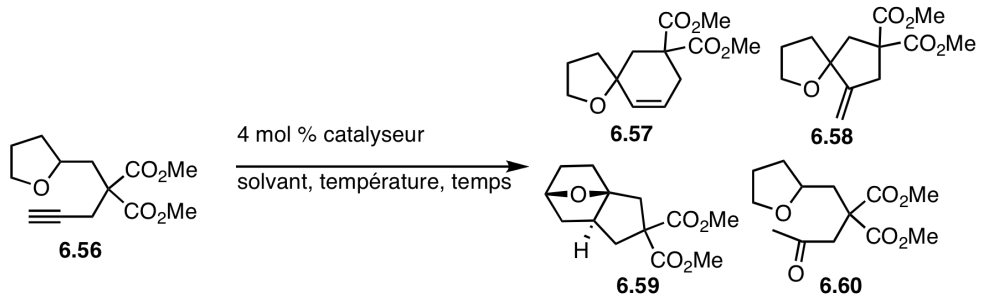
L'échec rencontré avec l'utilisation de ces complexes d'or(I) contraste avec la réussite de la réaction préliminaire effectuée avec XPhos(NCMe)$AuSbF_6$. Cela nous a conduit à considérer le complexe JohnPhosAu(NCMe)SbF_6. Ce dernier possède une phosphine plus encombrée que $PPh_3Au(NCMe)SbF_6$, ce qui devrait améliorer la stabilité du catalyseur dans les conditions de la réaction (reflux du chloroforme). Effectivement, le cyclohexène **6.56** souhaité se forme alors avec un rendement modeste de 45% (entrée 4).

Nous avons donc décidé de garder le ligand XPhos sur le complexe d'or(I) et le reste des essais s'est concentré sur les complexes de type $[XPhosAu]^+X^-$. Les conditions de la réaction préliminaire XPhosAu(NCMe)SbF_6 au reflux du chloroforme, entrée 10) permettent d'obtenir le cyclohexène avec un rendement de 59%, et la proportion de produit d'hydratation est importante (27%). L'utilisation de $XPhosAuNTf_2$, moins électrophile, dans les mêmes conditions, diminue l'efficacité de la réaction : elle est considérablement ralentie, et la cétone, qui provient de l'hydratation de l'alcyne, devient majoritaire (48%, entrée 9).

Le catalyseur XPhosAu(NCMe)SbF_6 a donc été conservé pour les derniers essais de l'optimisation, puisqu'il permet d'obtenir le meilleur rendement au reflux du chloroforme. Nous avons ensuite fait varier la nature du solvant. Au reflux du dioxane, seul le produit

d'hydratation est obtenu (entrée 11). Lorsque la réaction est menée au reflux du toluène, le temps de réaction est alors grandement diminué, mais la proportion de produit d'hydratation reste importante (29%, entrée 12). Par contre, l'emploi d'un solvant polaire, le nitrométhane, diminue la quantité de produit d'hydratation (6 %), et augmente ainsi le rendement du produit désiré **6.57** à 74% (entrée 13). Les activités des complexes XPhosAu(NCMe)SbF_6, SPhosAu(NCMe)SbF_6, IPrAu(NCMe)SbF_6 et IPrAu(NCMe)SbF_6 ont finalement été comparées après 2 heures de réaction (entrées 14-17). La réactivité du complexe XPhosAu(NCMe)SbF_6 est nettement supérieure à celle des autres complexes : la conversion est plus importante, il maximise la quantité du cyclohexène **6.57** et minimise l'hydratation de l'alcyne. Les conditions trouvées permettent d'isoler le composé **6.57** avec un rendement très satisfaisant.

Tableau 1 : Optimisation des conditions de la réaction



Entrée	Catalyseur	Solvant	Temps	Température	Rendement par RMN du proton (%) **6.57**	**6.58**	**6.59**	**6.60**
1	$PtCl_2$	PhMe	7 h	100°C	-	-	-	<3
2	$AuBr_3$	1,2-DCE	1 h	80°C	-	-	-	<3
3	$AuBr_3$/3$AgNTf_2$	1,2-DCE	1 h	80°C	-	-	-	<3
4	$PPh_3Au(NCMe)SbF_6$	$CDCl_3$	1 h	60°C	<3	-	-	-
5	Ph_2(*t*-Bu)PAu(NCMe)SbF_6	$CDCl_3$	1 h	60°C	<3	-	-	-
6	$Ph(Cy)_2PAu(NCMe)SbF_6$	$CDCl_3$	1 h	60°C	<3	-	-	-
7	$(2,4\text{-t-BuOPh})_3PAu(NCPh)SbF_6$	$CDCl_3$	1 h	60°C	<3	-	-	-
8	JohnPhosAu(NCMe)SbF_6	$CDCl_3$	26 h	60°C	45	14	9	32
9	XPhosAuNTf_2	$CDCl_3$	72h	60°C	41	5	6	48
10	XPhosAu(NCMe)SbF_6	$CDCl_3$	7 h	60°C	59	9	5	27
11	XPhosAu(NCMe)SbF_6	dioxane	2 h	100°C	0	0	0	100
12	XPhosAu(NCMe)SbF_6	PhMe	2 h	100°C	59	8	4	29
13	XPhosAu(NCMe)SbF_6	$MeNO_2$	10 h	100°C	75(74)[a]	15	4	6
14	XPhosAu(NCMe)SbF_6	$MeNO_2$	2 h	100°C	36	2	8	0[b]
15	SPhosAu(NCMe)SbF_6	$MeNO_2$	2 h	100°C	24	3	7	8[c]
16	IPrAu(NCMe)SbF_6	$MeNO_2$	2 h	100°C	19	5	3	11
17	IMesAu(NCMe)SbF_6	$MeNO_2$	2 h	100°C	-	-	-	-

a) Rendement isolé. b) conversion incomplète (entrée 15 : 46%, entrée 16 : 42%, entrée 17 : 47%)

Par la suite, nous avons envisagé d'appliquer ces conditions optimisées à trois type de substrats : des dérivés de tétrahydrofurane substitué en C(2) de type **6.61**, en C(3) de type **6.64** et également des composés de type **6.67** dont l'atome d'hydrogène transférable provient d'un éther benzylique (schéma 18).

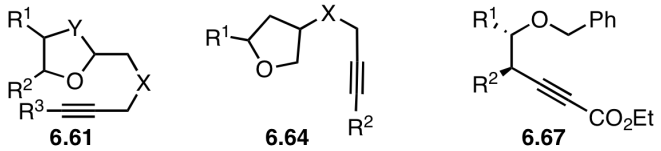


Schéma 18 : Classes de substrats employés dans la séquence de transfert d'hydrure/cyclisation

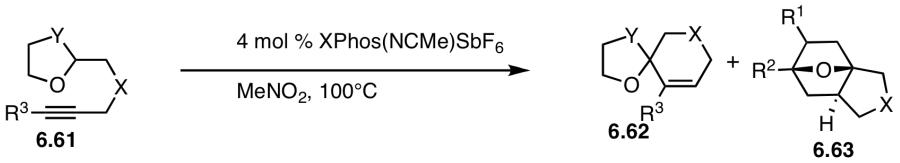
III.3 Etendue de la réaction :

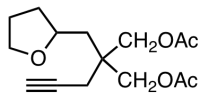
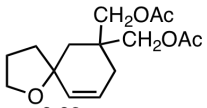
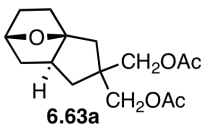
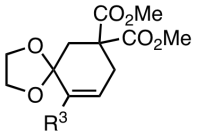
Seuls les résultats obtenus par l'auteur de ce manuscrit seront présentés dans cette partie. Les résultats des réactions réalisées par le Dr. I.D. Jurberg durant son travail de thèse peuvent être trouvés dans la publication suivante : Jurberg, I.D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 3543.

III.3.a Substrats qui contiennent un noyau tétrahydrofuranique substitué en C2:

Les réactions menées avec succès sont représentées dans le tableau 3. Les dérivés alcynyls éthers qui n'ont pas permis cette transformation sont présentés dans le schéma 19.

Tableau 3 : Etendue de la réaction sur les substrats, qui incluent un noyau tétrahydrofuranique substitué en C2



Entrée	Substrat	*trans*:*cis*[a]	Temps	Produits	Rendement	Ratio **9.62**:**9.63**[a]
1	 **6.61a**		18 h	 **6.62a**  **6.63a**	70%	3.7:1
8[b]	R^3 = H	**6.61b**	6h	 **6.62b**	73%[b]	-
9	R^3 = CO_2Et	**6.61c**	20h	**6.62c**	65%	-

a) Déterminé par RMN du proton. b) Le dioxolane est isolé sous sa forme déprotégé.

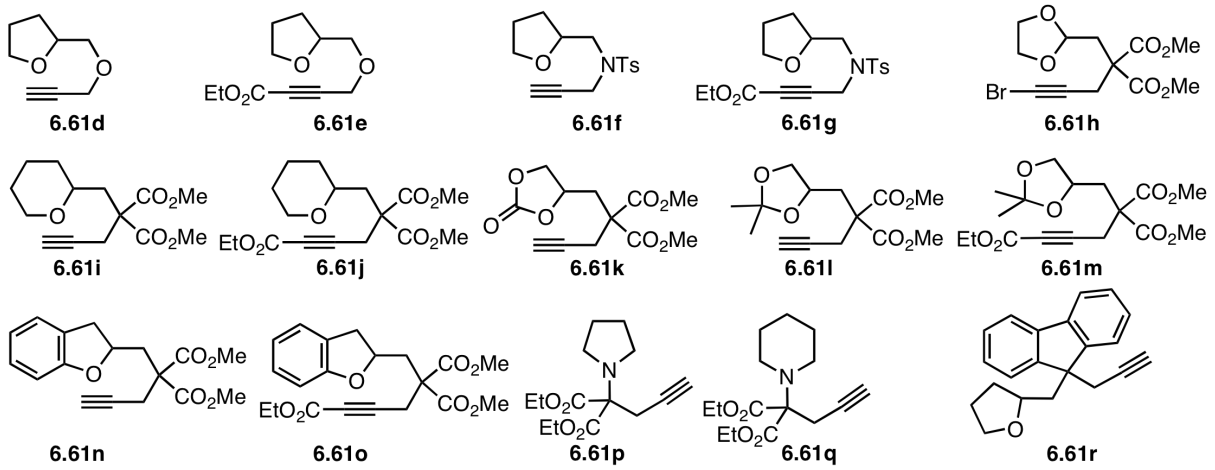


Schéma 19 : Autres substrats testés

Le remplacement des fonctions esters par des groupement diacétoxyméthyle a une influence sur la réaction (entrée 1). Dans ce cas, un mélange 3.7:1 du bicyle **6.62a** et du produit tricyclique **6.63a** est isolé. Même si le composé **6.63a** est minoritaire, le groupe diacétoxyméthyle tend à favoriser sa formation.

Cette réaction peut également être effectuée sur les dérivés de dioxolane **6.61b-c** et produit les dérivés de cyclohexénones **6.62b-c**. Cette méthode permet de préparer facilement des dérivés protégés de cyclohexénones, il faut noter que la réaction d'hydroalkylation tolère une fonction ester en position terminal de la fonction alcyne.

Le docteur I.D. Jurberg a montré qu'un groupement supplémentaire sur la position C(5) du noyau tétrahydrofurane permet de fournir un mélange des produits correspondants **6.62** et **6.63** avec des rendements satisfaisants (74 à 82%). Ces réactions produisent le cyclohexène de type **6.62** comme produit majoritaire, mais la quantité du produit tricyclique **6.63** augmente légèrement.

Cependant, de nombreuses limitations existent : les deux groupes esters ne peuvent être remplacés par un hétéroatome (un atome d'oxygène pour les substrats **6.61d-e**, un atome d'azote pour les substrats **6.61f-g**, ou un groupement fluorène **6.61r**). Un atome de brome sur la position terminale de l'alcyne ne permet pas d'effectuer la transformation (dans le cas du dioxolane **6.61h**). Les contraintes structurelles sur le cycle qui comporte l'atome d'oxygène sont importantes :

- Un cycle à cinq chaînons permet la transformation, mais un cycle à six chaînons ne la permet pas (substrats **6.61i-j**).

- En ce qui concerne les propriétés électroniques : un noyau tétrahydrofuranique est compatible, mais un carbonate (substrat **6.61k**), un acétonide (substrats **6.61l-m**), ou un dérivé de benzofurane (substrats **6.61n-o**) ne le sont pas.

- L'atome d'oxygène du cycle à cinq chaînons ne peut être remplacé par un atome d'azote, qu'il porte un groupement électroattracteur (substrat préparé par le Dr. I.D. Jurberg) ou non (substrats **6.61p-q**).

III.3.b Substrats qui contiennent un noyau tétrahydrofuranique substitué en C3 :

La réaction a également été essayée sur les substrats de type **6.64**, dont le centre qui porte l'atome d'hydrogène transféré est secondaire. Les réactions réalisées par l'auteur de ce manuscrit sont résumés dans le schéma 20. Un excellent rendement est obtenu avec le substrat **6.64**, et on obtient un mélange de l'*exo*-méthylènecyclopentane **6.65a** et du cyclohexène **6.66a**. La sélectivité est différente de celle observée dans le cas des substrats dont le noyau tétrahydrofuranique est substitué en C(2).

Contrairement aux précédents substrats, un alcyne bromé est toléré : ainsi le substrat **6.64b** est converti avec succès en *exo*-méthylènecyclopentane **6.65b**. Par contre, la position terminale de l'alcyne ne peut être substituée ni par un groupement méthyle (**6.64c**), ni par un atome d'iode (**6.64d**).

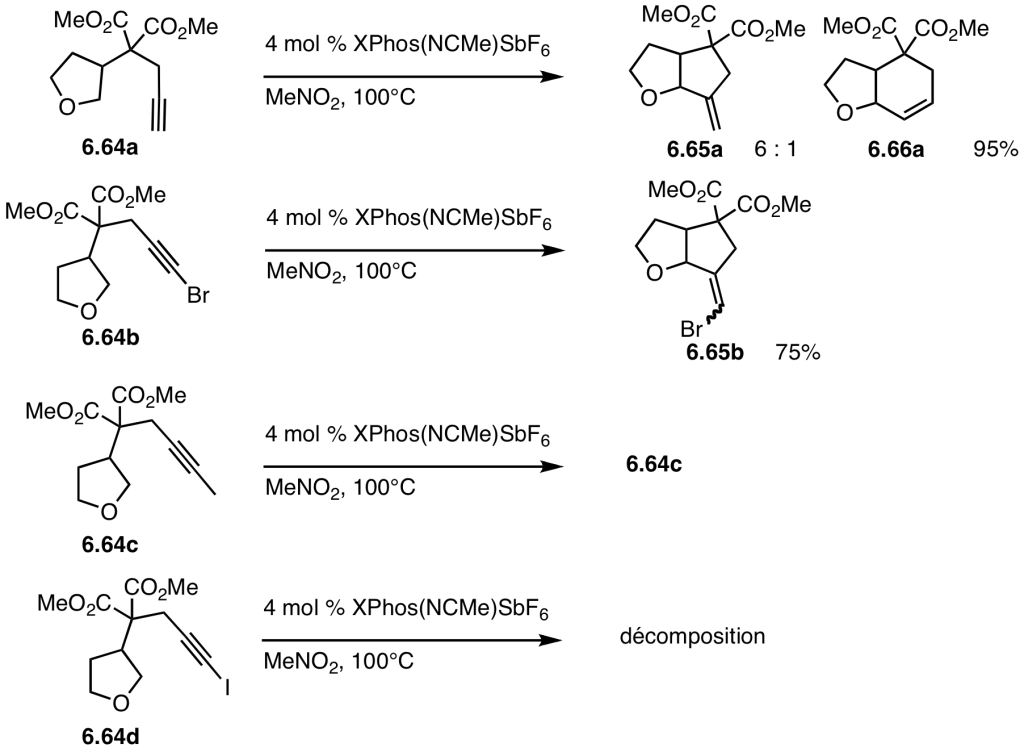


Schéma 20 : Réactions réalisées avec des substrats dont le noyau tétrahydrofuranique est substitué en C(3)

III.3.c Substrats qui contiennent un éther benzylique :

La séquence a ensuite été appliquée à des alcynes qui portent un éther benzylique. La première tentative effectuée sur le substrat **6.67a** s'est révélée infructueuse (schéma 21).

Pour permettre cette transformation, il a fallu utiliser le substrat **6.67b**, dont la position terminale de l'alcyne est substituée par une fonctions ester. Le dihydropyrane substitué **6.68b** a pu être préparé avec un excellent rendement (88%) et une excellente diastéréosélectivité (>25:1).

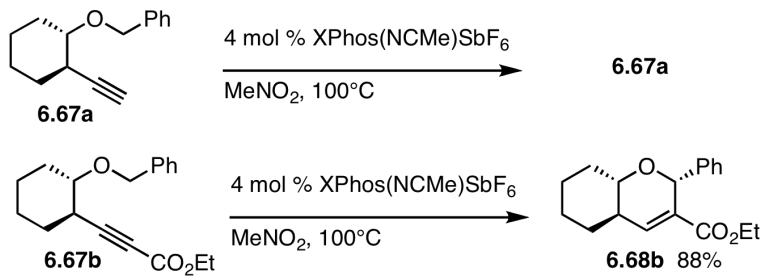


Schéma 21 : Résultats avec des subtrats qui comportent un éther benzylique

Le mécanisme de cette séquence transfert d'hydrure/cyclisation a ensuite été étudié. Des expériences de deutération ont permis de déterminer le mécanisme et d'expliquer la formation des trois types de produits : le dérivé de cyclohexène, l'*exo*-méthylène cyclopentane et le composé tricyclique.

III.4 Mécanisme de la transformation :

Comme cela a été montré précemment, la réaction peut potentiellement suivre deux mécanismes. La voie A implique la formation d'un vinylidène d'or intermédiaire, et la voie B un transfert d'hydrure sur l'alcyne activé par le métal. Ces deux mécanismes se distinguent par la position de l'atome d'hydrogène ayant été transféré dans le produit d'arrivée. Deux expériences qui utilisent des substrats dans lesquels des atomes d'hydrogènes ont été remplacés par des atomes de deutériums ont été réalisées. L'une a été réalisée avec un alcyne deutéré en position terminale, et l'autre avec un dérivé de tétrahydrofurane où l'atome d'hydrogène transféré a été remplacé par un atome de deutérium.

Le schéma 22 met en évidence les différences dans les produits d'arrivée en fonction du mécanisme emprunté. Les substrats **6.69** et **6.73**, où les positions H^a et H^b sont deutérées, ont donc été préparés.

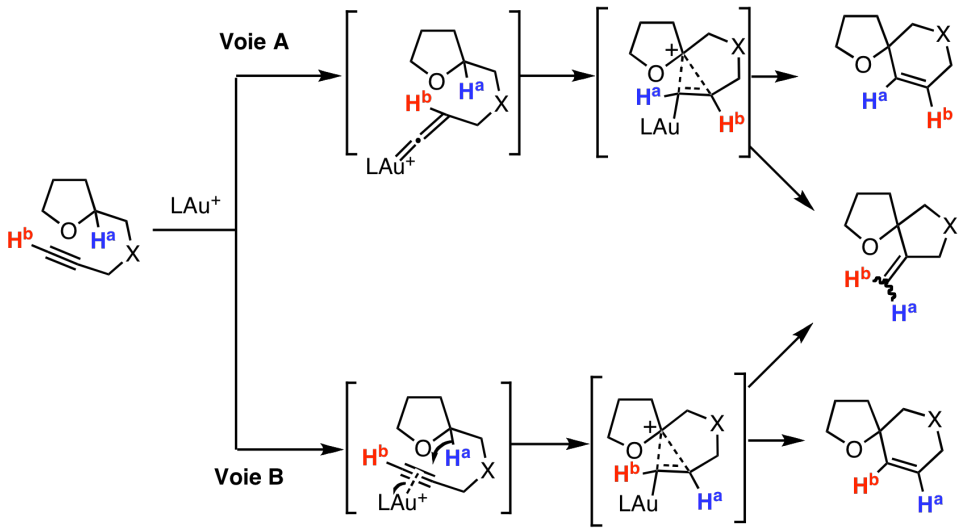


Schéma 22 : Mécanismes possibles pour un transfert d'hydrure sur un alcyne

Les deux composés ont été engagés dans les conditions de réactions (schéma 23). La perte de deutérium lors de la transformation de l'alcyne **6.69** s'explique par la formation de l'acétylure d'or, suivie de la protodémétallation par des traces d'eau.

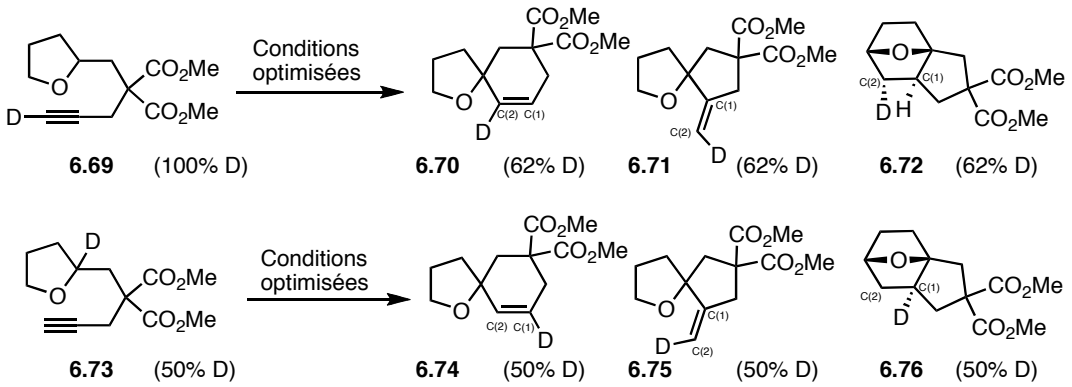


Schéma 23 : Expériences réalisées sur des substrats deutérés

Ces expériences sur des substrats deutérés permettent d'élucider le mécanisme de formation de ces différents produits :

- *Pour le cyclohexène :*

Le composé deutéré **6.69** fournit majoritairement le cyclohexène **6.70** qui porte un atome de deutérium sur la position C(2). La réaction réalisée avec le substrat deutéré **6.73** montre que l'atome de deutérium est transféré sur la position C(1) du cyclohexène **6.75** (schéma 23). Ce mécanisme correspond à celui de la voie B, et il y a donc transfert de l'hydrure sur l'alcyne activé par l'or. Le mécanisme est détaillé dans le schéma 24 ci-dessous : l'activation électrophile de l'alcyne par l'or(I) initie le transfert d'hydrure 1,5 qui conduit au vinyl or **6.77**. L'interaction entre l'espèce cationique et le vinyl or peut générer l'intermédiaire **6.78**. Ce dernier pourrait fournir l'alkyl or **6.80** directement, ou plus probablement l'intermédiaire carbène d'or **6.79** qui subit ensuite un agrandissement de cycle pour fournir l'espèce **6.80**. Le départ de l'or fournit le cyclohexène **6.57**.

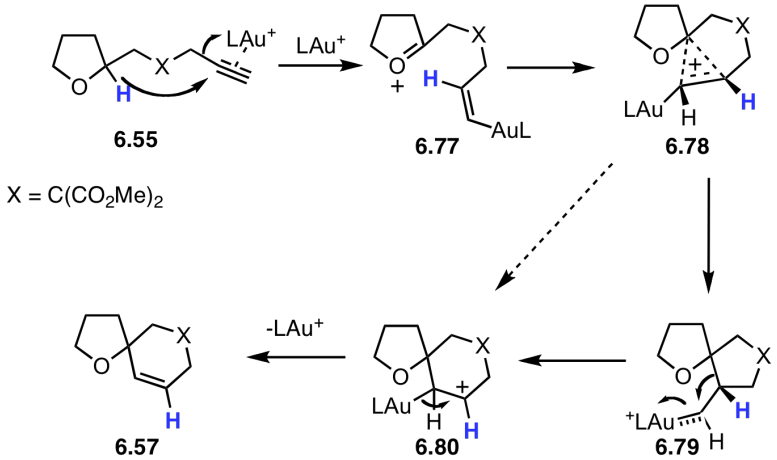


Schéma 24 : Mécanisme de la formation des dérivés de cyclohexènes

- *Pour l'exo-méthylène cyclopentane :*

Les *exo*-méthylènes cyclopentanes **6.71** et **6.75**, issus respectivement de la cycloisomérisation des composés deutérés **6.69** et **6.73**, sont également deutérés et la position de l'atome de deutérium est clairement définie sur ces composés (schéma 23). La position de cet atome sur les différents produits indique que le mécanisme de la transformation emploie la voie B. Dans ce cas, le carbène d'or **6.79**, généré comme précédemment, subit une rotation autour de la liaison C-C entre le cyclopentane et le carbène d'or et fournit ainsi le conformère productif **6.81**. Une migration 1,2 d'hydrure sur ce carbène produit le carbocation **6.82b**, qui formet l'*exo*-métylène cyclopentane après régénération du catalyseur (schéma 25).

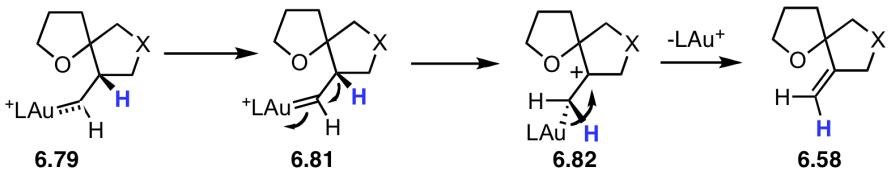


Schéma 25 : Mécanisme de la formation des *exo*-méthylènes cyclopentanes

- *Pour les composés tricycliques :*

Le produit tricyclique **6.59** possède également un atome de deutérium incorporé sur une position unique (schéma 23). La formation de ce composé peut être expliquée par un mécanisme faisant intervenir deux transferts d'hydrure successifs (schéma 25). L'intermédiaire **6.81** vu dans le schéma 25 peut effectuer un second transfert d'hydrure 1,5 pour fournir l'oxonium **6.83**. Le piégeage de cet intermédiaire par l'alkyl or résiduel produit alors le tricycle **6.59**.

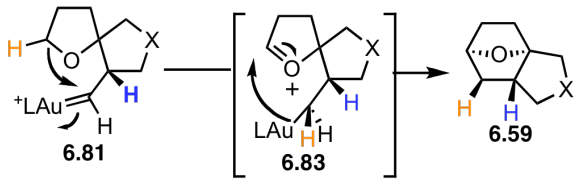


Schéma 27 : Mécanismes de formation des composés tricycliques.

Ces mécanismes s'appliquent également dans le cas des dérivés de tétrahydrofurane substitués en position C(3). Une réaction réalisée avec un substrat marqué au deutérium a permis de le vérifier (Schéma 28).

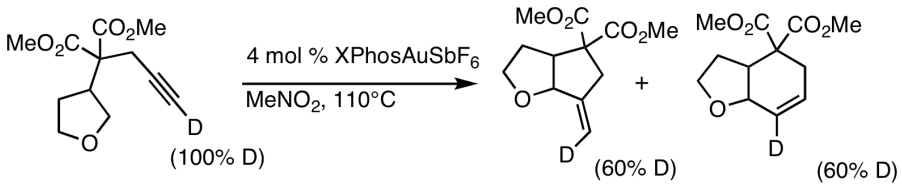


Schéma 28 : Expérience de deutération sur un dérivé de THF substitué en C(3)

Le mécanisme proposé permet également d'expliquer les divergences observées en terme de formation préférentielle d'un cycle à 5 ou 6 chaînons quand un noyau tétrahydrofurane substitué en C(2) ou en C(3) est utilisé comme donneur d'hydrure.

Les mécanismes pour ces deux types de produits sont présentés dans le schéma 29. Le composé **6.56** conduit majoritairement au cyclohexène **6.57**. Ceci s'explique par la réactivité du carbène d'or **6.79**. Des gènes stériques ralentissent le transfert d'hydrure 1,2 et donc la formation du cyclopentane **6.58**. Ainsi, le transfert d'alkyle 1,2 est favorisé, et conduit à la formation majoritaire du cyclohexène **6.57**.

A l'inverse, l'activation électrophile de l'alcyne **6.64a** produit le carbène d'or **6.86**. La gène stérique n'existe plus, et le transfert d'hydrure 1,2 est donc permis. Un transfert d'hydrure est favorisé par rapport à un transfert d'alkyle. Ainsi l'*exo*-méthylène cyclopentane devient majoritaire.

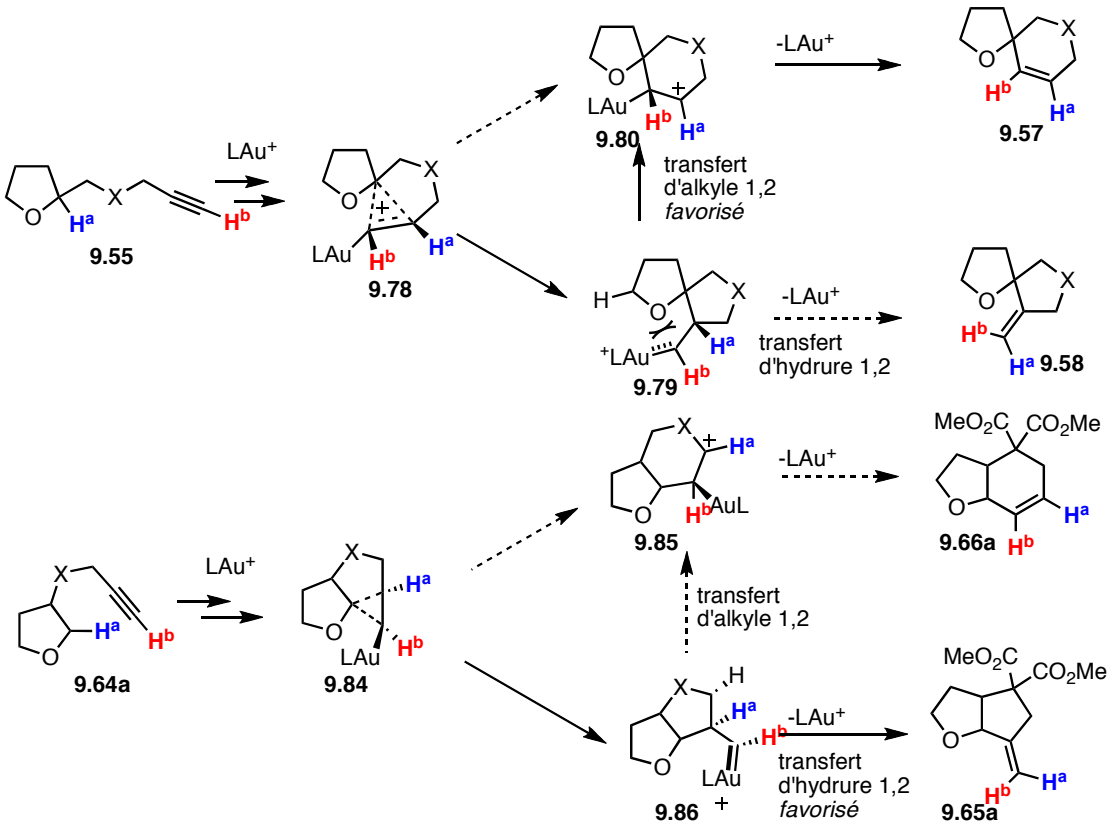


Schéma 29: Divergences mécanistiques entre les substrats qui possèdent un noyau tétrahydrofuranique substituée en C(2) ou C(3)

Lorsque la position terminale de la fonction alcyne est substituée par une fonction ester, cela entraînera un encombrement supplémentaire au niveau des carbènes d'or correspondants de type **6.79** et **6.86**. Cela défavorisera la libre rotation autour de la liaison C-C et donc le transfert d'hydrure 1,2. La formation des dérivés de cyclohexènes est ainsi favorisée dans le cas où la fonction alcyne est substituée par une fonction ester.

Il reste à expliquer la formation du composé **6.68b**, qui provient du transfert d'un atome d'hydrogène en position initiale benzylique.

De la même manière que précédemment, l'activation électrophile de l'alcyne du composé **6.67b** fournit le carbène d'or **6.88**, dont la stéréochimie peut être expliquée par un état de transition de type Zimmerman-Traxler. La gène entre le noyau aromatique et la fonction ester ralentit le transfert d'hydrure 1,2 et ne permet pas la formation du composé **6.89**. Au lieu du transfert d'hydrure 1,2, un agrandissement de cycle a lieu qui produit le carbocation **6.90**. Le départ de l'or fournit le composé **6.68b**.

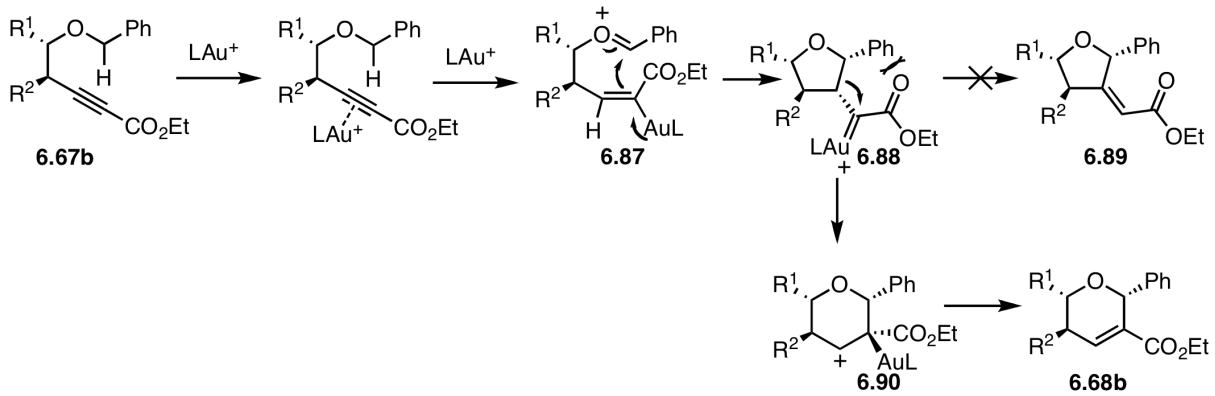


Schéma 30 : Mécanisme pour les alcynyl éthers benzyliques

IV. Conclusions et perspectives :

Des structures hétérocycliques oxygénées ont pu être préparées par une séquence de migration d'hydrure 1,5 suivie d'une cyclisation à partir d'alcynyl éthers et en présence d'un complexe d'or(I). Cette transformation est un des premiers exemples de transfert d'hydrure 1,5 sur un alcyne non activé et sans assistance d'un noyau aromatique.

Suite à ce projet, Benoit Bolte durant son doctorat a réalisé le même type de séquence sur des allènes catalysée par un acide de Brønsted (voir schéma 31, éq. 1). L'utilisation d'un catalyseur d'or(I) conduit à un second produit, isomère de celui obtenu en catalyse acide.

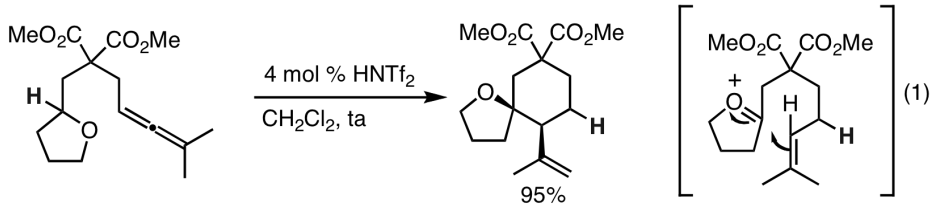


Schéma 31 : Hydroalkylation d'allènes

Partie 2 : Synthèse d'allènes par une séquence d'un transfert d'hydrure 1,5/Fragmentation catalysée a l'or(I)

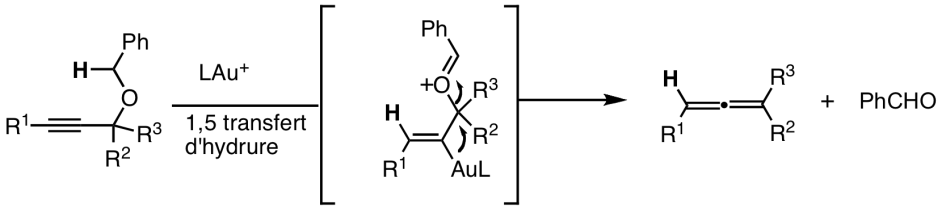
Ces résultats ont fait l'objet d'une publication avec Benoît Bolte et le Dr. Fabien Gagosz.

Gold(I)-Catalyzed Rearrangement of Propargyl Benzyl Ethers : A Practical Method for the Generation and in Situ Transformations of Substituted Allenes

Bolte, B.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7294.

I. Introduction :

Une séquence de transfert d'hydrure 1,5/fragmentation catalysée par des complexes d'or(I) a été réalisée sur des benzyl éthers propargyliques. Ces composés se rapprochent des intermédiaires de la réaction de Crabbé qui fournit des allènes monosubstitués. Cette transformation permet de préparer des allènes mono-, di- ou tri-substitués avec d'excellents rendements dans des conditions très douces. De plus, ces allènes peuvent subir des transformations supplémentaires *in situ*.



Les paragraphes qui suivent présenteront de manière extrêmement brèves les allènes, puis la réaction de Crabbé de manière plus détaillée, ainsi que quelques transformations catalysées par des complexes d'or(I) qui permettent la synthèse d'allènes. Enfin, la méthode de synthèse d'allènes que nous avons développée sera présentée.

II. Les allènes

L'allène est le plus simple des cumulènes, c'est également le plus étudié en chimie organique. Il est présent dans quelques molécules naturelles ou bioactives[203], comme le panacene[204], un anorexigène pour requin, ou l'(-)-Histrionicotoxin 285A[205], un inhibiteur du récepteur de l'acétylcholine nicotine.

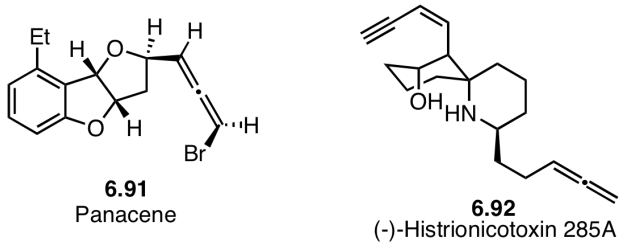


Schéma 32 : Molécules naturelles qui contiennent une fonction allène

Le principal intérêt des allènes est leur réactivité. Le potentiel synthétique de ces espèces est immense et les allènes ont tout naturellement été utilisés dans la synthèse de nombreuses molécules naturelles[206]. Ils ont une réactivité proche de celle des alcynes, et peuvent être asymétriques. Nombre de transformations régio- et stéréo-sélectives de ces composés existent. Elles permettent la formation de nouvelles liaisons C-C ou C-X. La possibilité de réaliser un transfert de chiralité axial à central est essentielle dans la synthèse de nombreuses molécules naturelles.

Une grande variété de méthodes permettent d'accéder aux allènes[207] existe. L'approche que nous avons développée se rapproche de la réaction de Crabbé et seule cette méthode sera décrite dans la prochaine partie.

---

[203] Revue : Hoffman-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1196.
[204] R. Kinnel, A. J. Duggan, T. Eisner, J. Meinwald *Tetrahedron Lett.,* **1977**, 3913.
[205] C. E. Spivak, M. A. Maleque, A. C. Oliveira, L. M. Masukawa, T. Tokuyama, J. W. Daly, E. X. Albuquerque *Mol. Pharmacol.* **1982**, *21*, 351.
[206] Quelques revues sur la réactivité des allènes : a) Patai, S. *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds,* Wiley, New York **1980**. b) Schuster, H.D.; Coppola, G.M. *Allenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York **1984**. c) Bates, R.W; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.,* **2002**, *21*, 12. d) Krause, N.; Hashmi, A.S.K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**. e) Ma, S. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2829.
[207] Revue récente sur la préparation des allènes : Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5384.

III. La réaction de Crabbé :

La réaction de Crabbé est la voie d'accès la plus rapide aux allènes monosubstitués. Elle consiste en une homologation d'un alcyne terminal avec du paraformaldéhyde. Les premiers exemples de cette transformation datent de 1979[208].

Cette réaction nécessite l'emploi de paraformaldéhyde, d'une amine secondaire et d'une source de cuivre(I) (schéma 33). Son mécanisme est le suivant : le phénylacétylène **6.93** réagit avec la diisopropylamine et le bromure de cuivre(I) pour fournir l'acétylure de cuivre **6.95**. La condensation de la diisopropylamine avec le formaldéhyde produit l'iminium **6.96**. L'addition nucléophile de l'acétylure **6.95** sur l'iminium donne l'amine propargylique **6.97**. L'activation électrophile par le catalyseur de cuivre(I) de la fonction alcyne du composé **6.97** initie un transfert d'hydrure 1,5 et forme l'iminium **6.98**. La fragmentation de cet intermédiaire mène à l'allène monosubstitué **6.94**.

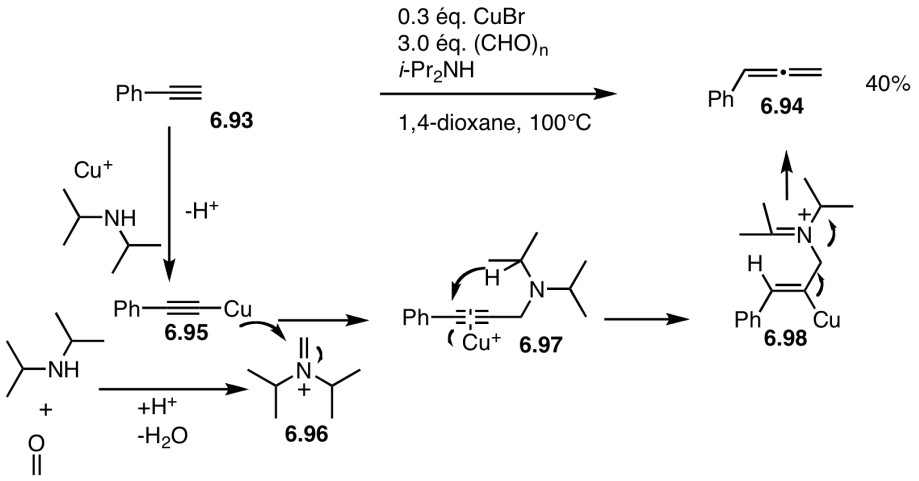


Schéma 33 : Réaction d'homologation de Crabbé

Depuis la découverte de cette transformation, des méthodes ont permis de diminuer grandement les temps de réactions, et d'améliorer la tolérance à différents groupes fonctionnels[209].

---

[208] a) Crabbé, P.; Fillion, H.; André, D.; Luche, J.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.,* **1979**, 859. b) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T.R.; Tran, P.T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 784. c) Ma, S.; Hou, H.; Zhao, S.; Wang, G. *Synthesis*, **2002**, 1643. a) Nakamura, H.; Sugiishi, T.; Tanaka, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 7230;

Ce type de transformation peut également être réalisé avec un complexe de palladium(0) à partir d'une amine propargylique préparée au préalable[210] (schéma 34). Ainsi, le substrat **6.99** fournit l'allène monosubstitué **6.100** avec un rendement correct. Cette transformation ne permet cependant pas l'obtention d'allènes disubstitués.

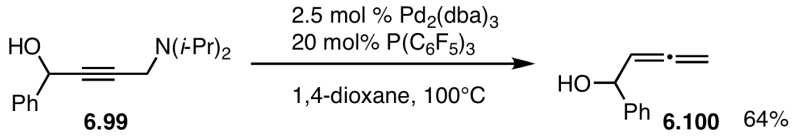


Schéma 34 : Synthèse d'allènes catalysée au palladium

L'utilisation d'une quantité quasi-stœchiométrique de zinc(II) permet l'homologation d'alcynes terminaux en allènes disubstitués avec des rendement modérés (schéma 35). La base employée est alors la morpholine[211], elle sert également de donneur d'hydrure.

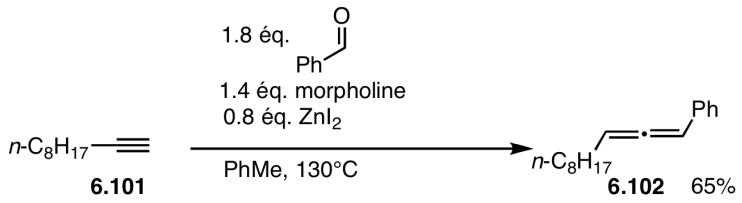


Schéma 35 : Préparation d'allènes disubstitués.

Une variante de la réaction de Crabbé, qui peut fournir des allènes disubstitués optiquement actifs a également été développée (schéma 36). Pour cela, il est nécessaire de préparer l'amine propargylique énantioenrichie **6.103**. Cette dernière est un intermédiaire de la réaction de Crabbé. En présence d'un complexe d'or(III), le transfert d'hydrure 1,5 et la fragmentation de l'intermédiaire peuvent être effectués afin de fournir l'allène **6.104**. Ce dernier a conservé les informations de chiralité de la position propargylique[212].

---

[209] Réaction réalisée à l'aide de micro-ondes (diminution du temps de réaction) : a) Nakamura, H.; Sugiishi, T.; Tanaka, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 7230; plus de groupes fonctionnels tolérés b) Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1763.
[210] a) Nakamura, H.; Ishikura, M.; Sugiishi, T.; Kamakura, T.; Biellmann, J.-F. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1471; b) Nakamura, H.; Onagi, S. *Tetrahedron Lett.,* **2006**, *47*, 2539.
[211] Kuang, J.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.,* **2010**, *132*, 1786.
[212] a) Lo, V.K.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 517. Pour une version catalysé par un sel d'argent(I) : b) Lo, V.K.-Y.; Zhou, C.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Chem. Commun.*, **2010**, *46,* 213.

Le principal inconvénient de cette méthode réside dans le fait qu'il faille partir d'une amine propargylique énantioenrichie. Aucune variante développée jusqu'ici n'utilise un catalyseur asymétrique pour fournir des allènes énantiopurs.

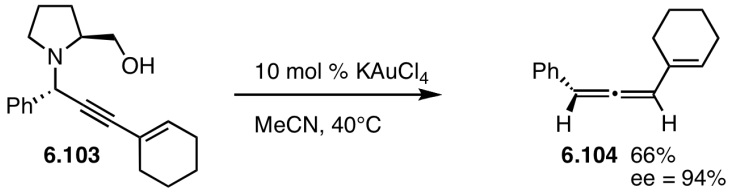


Schéma 36 : Préparation d'allènes disubstitués asymétriques.

Ces méthodologies représentent les derniers développements de la réaction de Crabbé. Cette homologation est donc limitée à la formation d'allènes mono- et di-substitués. La plupart des conditions utilisées pour cette réaction nécessitent un milieu basique, des hautes températures et de longs temps de réaction. Dans le cas où l'on réalise la réaction à partir d'une amine propargylique, soit la charge de catalyseur est importante (10%), soit la température nécessaire à la transformation est élevée (100°C).

Quelques méthodes qui permettent la préparation d'allènes à l'aide de complexes d'or seront présentées dans la prochaine partie.

IV. Préparation d'allènes par catalyse à l'or(I) ou (III) :

Un certain nombres de transformations catalysées par des complexes d'or permettent de former des allènes. Par exemple, la cycloisomérisation d'énynes 1,5, qui comportent un éther vinylique, permet l'isolation d'allènes après une réaction de type Claisen[213] (schéma 37). Cette méthode autorise la préparation d'allènes polysubstitués qui contiennent un alcool homoallylique **6.106**. Le mécanisme est le suivant : l'activation par le complexe d'or(I) de la fonction alcyne de l'ényne **6.105** initie une cyclisation de type 6-*endo* de l'oléfine, et fournit ainsi l'oxonium **6.107**. Le départ de l'or produit l'aldéhyde **6.108**. Ce dernier est ensuite réduit en alcool **6.106** pour faciliter son isolation.

[213] Sherry, B.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.,* **2004**, *126*, 15978.

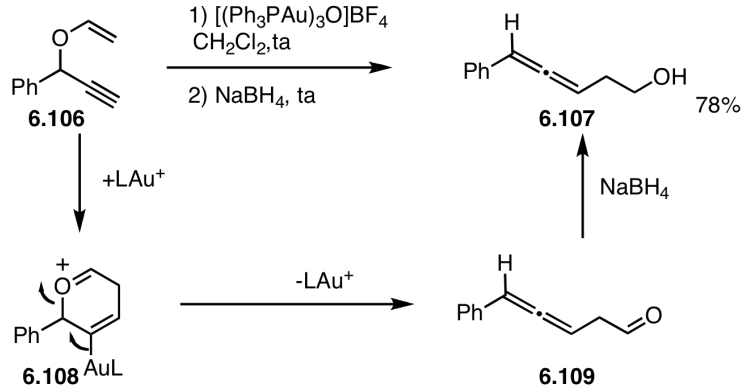


Schéma 37 : Synthèse d'allènes par un réarrangement de type Claisen

De nombreuses réactions catalysées à l'or utilisent les réarrangements sigmatropiques [3,3] de groupements acétates (voir chapitre I, paragraphe III.4). Ceux-ci conduisent à des allénoxyacétates, qui peuvent être isolés. L'allénoxyacétate **6.110** est, par exemple, formé par le réarrangement du substrat **6.109** en présence d'un catalyseur d'or complexé à un noyau triazolium[214]. L'utilisation de ce catalyseur est essentielle dans l'isolation du composé **6.110**, car certains complexes d'or initient une cyclisation supplémentaire de type 5-*endo* à partir du substrat **6.110** (schéma 37).

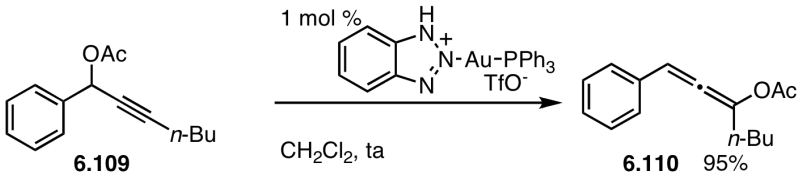


Schéma 38: Synthèse d'allènes par migration d'un groupement acétate

La préparation d'allènes di- ou tri-substitués par catalyse à l'or est possible à partir de deux alcynes et d'une amine secondaire, comme la benzylamine[215] (schéma 39). Cette réaction permet de préparer une gamme d'allènes fonctionnalisés par des chaînes carbonées.

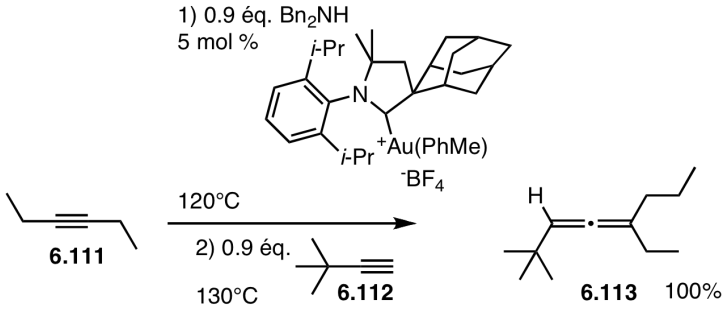


Schéma 39 : Synthèse d'allènes à partir de deux alcynes et d'une amine secondaire

[214] a) Wang, D.; Gautam, L.N.S.; Bollinger, C.; Harris, A.; Li, M.; Shi, X. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2618; b) Wang, D.; Zhang, Y.; Cai, R.; Shi, X. *Beilstein. J. Org. Chem.,* **2011**, *7*, 1014. Pour une revue sur les transferts d'acétates : Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett*, **2010**, 692.

[7] a) Lavallo, V.; Frey, G. D.; Kousar, S.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* **2007**, *104*, 13569 b) Zeng, X.; Frey, G.D.; Kousar, S.; Bertrand, G. *Chem. Eur. J.,* **2009**, *15*, 3056.

Le mécanisme de cette réaction est le suivant (schéma 40) : l'hydroamination catalysée à l'or de l'alcyne **6.111** fournit l'énamine **6.114**. Cette dernière sert de base pour former l'acétylure **6.115** à partir de l'alcyne terminal **6.112**. A ce stade deux mécanismes peuvent être envisagés. Le mécanisme proposé dans la publication de Betrand *et coll.* (voie A) implique l'addition de l'acétylure **6.115** sur l'iminium **6.116** pour fournir l'intermédiaire **6.117**. Un transfert d'hydrure 1,5 et l'élimination de l'imine fournit le vinylidène **6.118**, en équilibre avec une forme or(V). Un couplage entre les deux carbènes produit l'allène **6.113**.

Une alternative à ce mécanisme (voie B) est l'addition de l'acétylure d'or **6.115** sur l'iminium **6.116** qui fournit l'amine propargylique **6.119**. Cette dernière est semblable aux intermédiaires de la réaction d'homologation de Crabbé, et subit la même transformation pour produire l'allène **6.113**.

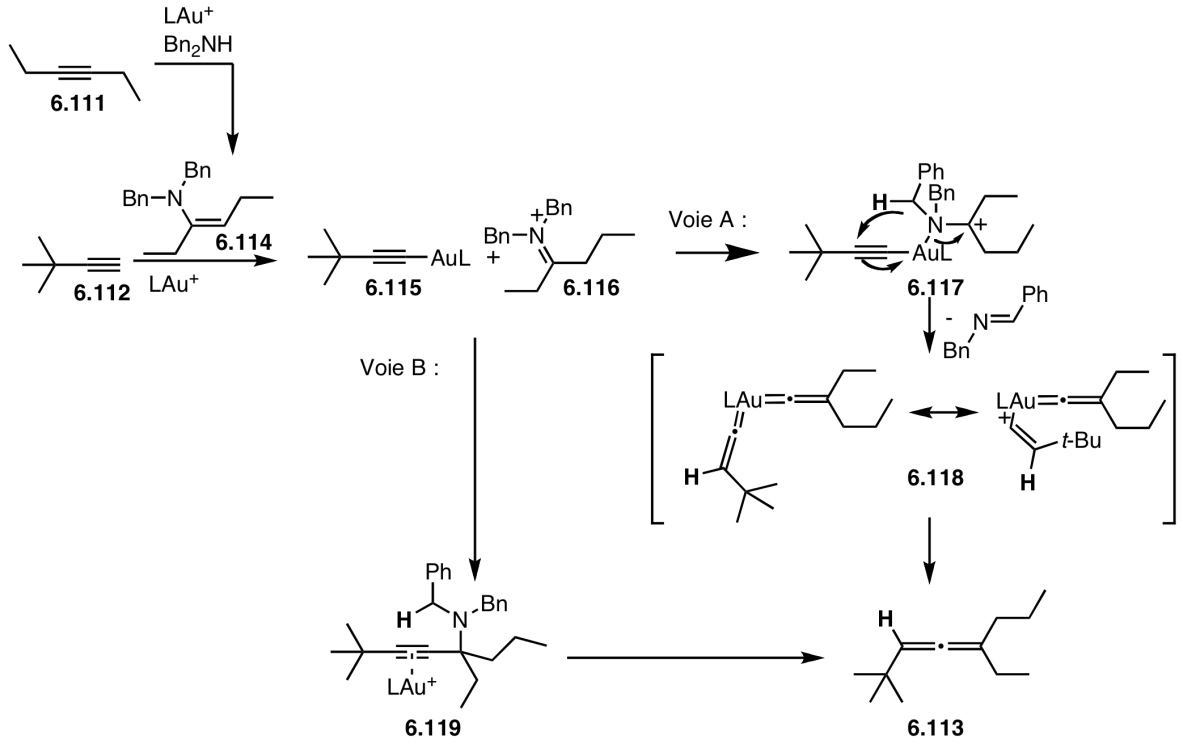


Schéma 40 : Mécanismes possibles pour la préparation d'allènes à partir de deux alcynes et d'une amine secondaire

Cette méthode est l'un des rares exemples de préparation d'allènes trisubstitués, dont le mécanisme implique un transfert d'hydrure 1,5.

V. Synthèse d'allènes catalysée à l'or(I) à partir d'éthers benzyliques propargyliques :

V.1 Origine du projet :

La réaction de Crabbé tire profit de la facilité d'effectuer le transfert d'un hydrure positionné en α d'une amine tertiaire sur une fonction alcyne activée par une espèce électrophile de cuivre(I). La fragmentation de cet intermédiaire fournit l'allène et une imine.

Le principal inconvénient de cette méthode est l'emploi de conditions dures. Il faut chauffer entre 80 et 100°C dans le dioxane, avec des temps de réactions généralement longs (de 2 à 24 heures). La réaction se limite également à la préparation d'allènes mono- et disubstitués. De plus, l'imine est un sous-produit qui peut être réactif, et qui limite la gamme de fonctionnalités autorisées sur le substrat de départ.

L'alternative imaginée pour ce projet est de remplacer la fonction amine par un éther benzylique. L'atome d'hydrogène de l'éther benzylique n'est pas aussi facile à transférer que celui d'une amine tertiaire. Pour cette raison, le cuivre(I) ne permet pas d'obtenir les allènes correspondants à partir de benzyl éthers propargyliques. Par contre, l'or permet le transfert de ce type d'atome d'hydrogène, comme cela a été montré dans la précédente partie de ce chapitre.

Notre principal objectif était le développement d'une alternative à la réaction de Crabbé, qui utiliserait des substrats faciles à préparer (les éthers benzyliques propargyliques), et qui fournirait de manière efficace et rapide des allènes mono-, di- ou trisubstitués (schéma 12).

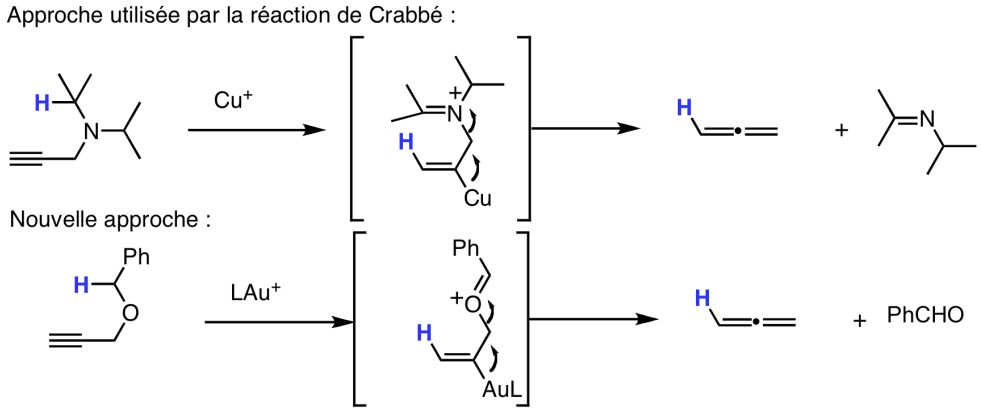


Schéma 42 : Principe de notre synthèse d'allènes

V.2 Etendue de notre approche :

Dans le cadre de son travail thèse Benoît Bolte a optimisé cette transformation et étudié son étendue. Ses résultats sont résumés dans le schéma 42.

Notre méthode permet la synthèse d'allènes monosubstitués en utilisant le catalyseur XPhosAu(NCMe)SbF_6 (4 mol%) au reflux du chloroforme. La réaction est rapide (0,5 à 1 heure) et efficace (les rendements varient entre 57 à 98%). Des substituants tels que des hétéroatomes, des noyaux aromatiques variés, des chaînes alkyles ou des insaturations sont tolérés.

En modifiant les conditions, il est possible de préparer des allènes di- et trisubstitués. Le catalyseur optimal est alors (2,4-*t*-BuOPh)$_3$Au(NCPh)SbF_6 (4 mol %) et on peut alors réaliser la réaction à température ambiante. Les temps de réactions sont également faibles (1 à 3 heures), et les rendements très satisfaisants (69 à 94%).

De plus amples détails sur ces transformations peuvent être consultés dans la publication suivante : "Bolte, B.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7294".

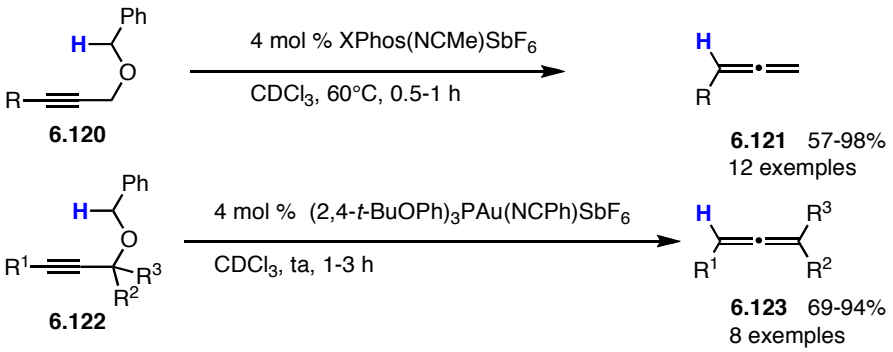


Schéma 42 : Conditions optimisées de la synthèse d'allènes.

Il est également possible de préparer un allène *gem*-disubstitué, ainsi l'éther benzylique **6.124** fournit l'allène **6.125** en utilisant le catalyseur XPhosAu(NCMe)SbF_6 au reflux du chloroforme (schéma 43).

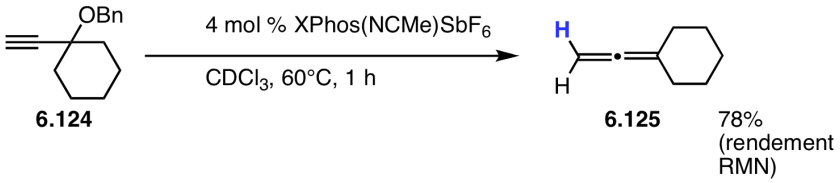


Schéma 43 : Préparation d'un allène gem-disubstitué

Cette transformation est très efficace pour la préparation d'allènes polysubstitués variés. Elle se présente donc comme une alternative viable à la réaction de Crabbé. Nous nous sommes également intéressés aux différences de réactivité des différents éthers benzyliques.

V.3 Réactions de compétition :

La facilité des transferts d'hydrure 1,5 est en partie contrôlée par la géométrie de la molécule. Dans notre cas, plus la position au pied de l'éther benzylique sera substituée, plus l'effet Thorpe Ingold sera important. Cet effet facilitera le transfert d'hydrure. Pour vérifier cette hypothèse, des substrats qui portent deux éthers benzyliques ont été préparés (schéma 44):

- le substrat **6.126** : il porte un éther benzylique primaire et un autre secondaire. Après catalyse, le produit majoritaire est le composé **6.127** qui provient du transfert de l'hydrure porté par l'éther benzylique secondaire. On observe également la formation de l'allène **6.128**, issu du transfert de l'hydrure de l'éther benzylique primaire. Il est donc plus facile de transférer un hydrure d'un éther benzylique secondaire, que d'un éther benzylique primaire.
- le substrat **6.129a** : il porte un éther benzylique tertiaire et un primaire. Dans ce cas, seul le produit **6.130a** qui résulte du transfert de l'hydrure de l'éther tertiaire, est obtenu. Le transfert de l'hydrure d'un éther benzylique tertiaire est donc très favorisé par rapport à celui d'un éther benzylique primaire.
- le substrat **6.129b** : il porte un éther benzylique tertiaire et secondaire. Le seul produit obtenu est **6.130b**. Il permet de justifier qu'un hydrure benzylique tertiaire est plus facile à transférer qu'un éther benzylique secondaire.

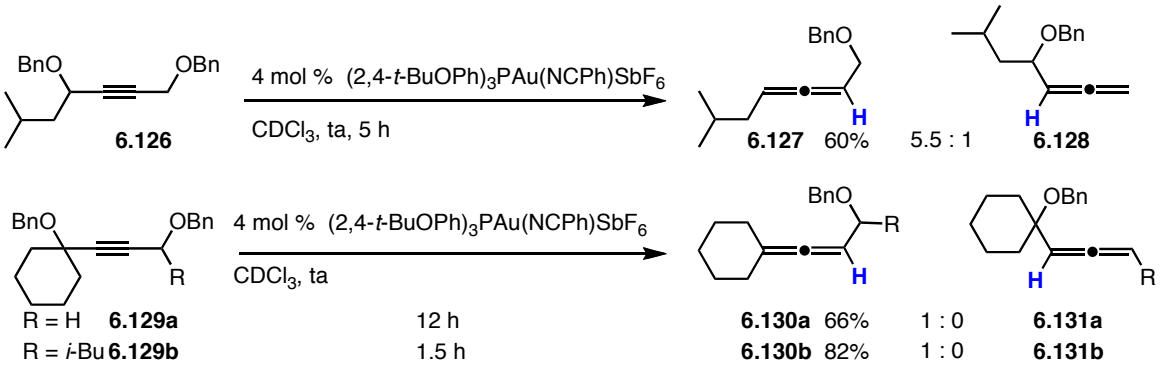


Schéma 44 : Réactions de transfert d'hydrure compétitif

En conclusion, la réactivité des différents types d'éthers benzyliques propargyliques a été rationnalisée. Un éther benzylique tertiaire réagira prioritairement par rapport à un éther benzylique primaire ou secondaire, et un éther benzylique secondaire sera plus réactif qu'un éther benzylique primaire.

V.4 Substitution réductrice :

Un des avantages de notre méthode par rapport à la réaction originelle de Crabbé réside dans l'utilisation d'un catalyseur d'or. En effet, le complexe d'or(I) peut activer les allènes préparés pour effectuer des transformations supplémentaires *in situ*. De nombreuses méthodologies ont été développées afin d'additionner des nucléophiles variés sur un allène en présence d'un catalyseur d'or. Coupler la réaction de formation d'allènes avec une fonctionnalisation *a posteriori* permettrait d'élargir la gamme de produits accessibles à travers une réaction qui s'apparente à une substitution réductrice (schéma 45).

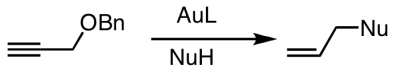


Schéma 45 : Principe de la substitution réductrice

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'addition de nucléophiles oxygénés. Ce type de transformation a été tenté de manière intra- et intermoléculaire. L'addition intramoléculaire d'une fonction alcool sur des allènes préparés *in situ* a permis la formation des dihydrofuranes[216] **6.133a-b** avec d'excellents rendements (schéma 46).

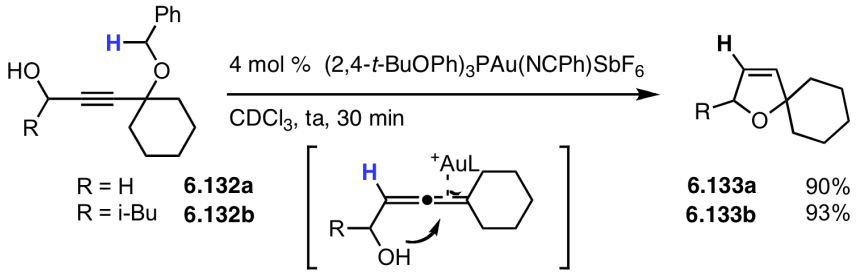


Schéma 46 Addition d'un nucléophile oxygéné

[216] Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.,* **2001**, *3*, 2537.

La cycloisomérisation d'allènènes 1,3 catalysée à l'or(I) est connue pour conduire à des cyclopentadiènes fonctionnalisés[217]. Le substrat **6.134** a été employé dans cette optique. L'allène **6.135** formé cyclise instantanément pour fournir le cyclopentadiène **6.136**. Ce dernier est instable dans les conditions de réaction. Il est donc nécessaire de le piéger, en effectuant par exemple une réaction de Diels-Alder avec du *N*-Phénylmaléimide, qui conduit au polycycle **6.137**.

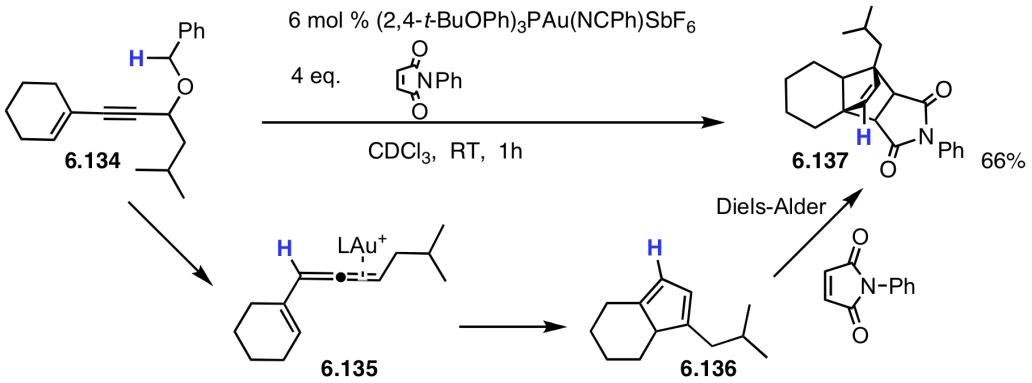


Schéma 47 : Addition d'un nucléophile carboné

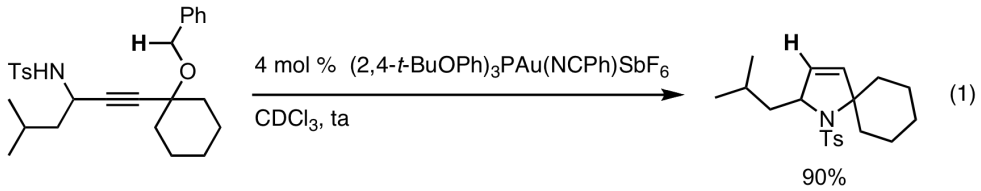
Cette dernière transformation met en évidence l'intérêt synthétique de notre méthode. Des molécules complexes sont faciles à obtenir, de manière rapide et efficace. D'autres cascades qui exploitent l'activation électrophile des allènes par les complexes d'or(I), sont envisageables.

VI. Conclusion et perspectives :

La réaction développée permet une nouvelle synthèse d'allènes mono-, di- et tri-substitués efficace et générale. Les allènes peuvent subir des transformations supplémentaires effectuées *in situ* ce qui augmente l'intérêt de cette méthodologie. Les conditions douces de notre réaction qui tolère de nombreuses fonctionnalités en font une alternative viable à la réaction de Crabbé.

[217] Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 912.

Des nucléophiles oxygénés ou carbonés ont été utilisés lors des réactions de substitution réductrice. Ce processus serait probablement généralisable à de nombreuses transformations sur les allènes catalysées à l'or(I). Il a pu être montré que l'addition d'un nucléophile azoté était possible, et permettait la formation de dihydropyrroles (équation 1). Des réactions d'hydroarylation sont également envisageable.



D'une manière analogue à la réaction de type Crabbé catalysée à l'or(I) qui fournit des allènes disubstitués asymétriques, il devrait être possible de préparer des allènes optiquement actifs à partir d'éthers benzyliques propargyliques asymétriques. En effet, si la position propargylique est énantiomériquement enrichie, sa chiralité devrait être conservé lors du départ de l'or(I). Cependant, le catalyseur que nous utilisons est plus électrophile que la source d'or(III) employé durant la réaction de Crabbé asymétrique (schéma 36), et risquait de racémiser l'allène.

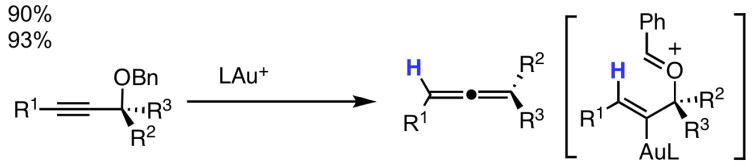
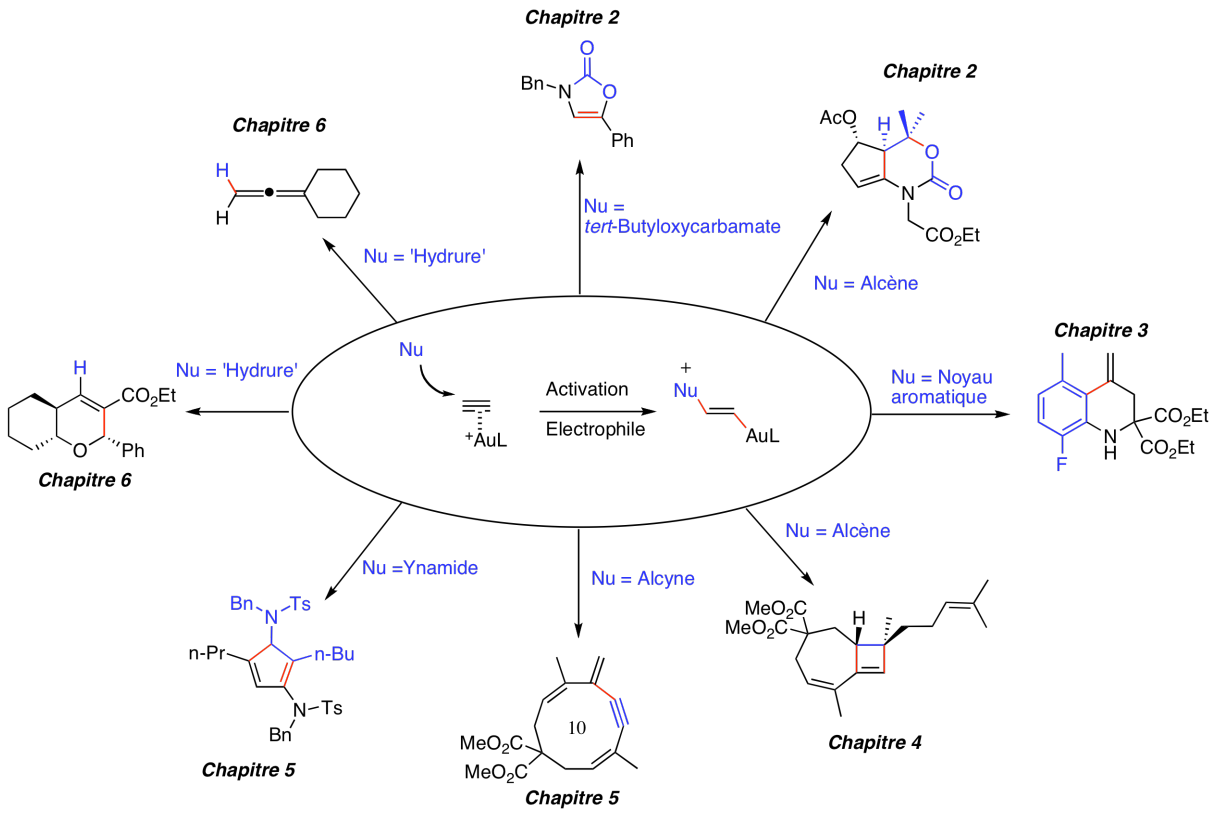


Schéma 48 : Variante qui fournirait des allènes énantiomériquement pure

Conclusion générale :

Les résultats décrits dans ce manuscrit ont permis le développement d'une série de transformations applicables en synthèse organique. Toutes ces réactions découlent de l'addition d'un nucléophile sur une fonction alcyne activée par un catalyseur homogène d'or(I).

Nous avons réussi à additionner de nombreux nucléophiles tels que : des fonctions carbonyles, des noyaux aromatiques, des oléfines ou des fonctions alcynes. Nous avons également prouvé que l'activation d'un alcyne par un complexe d'or(I) peut initier un transfert d'hydrure 1,5.



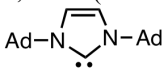
Les transformations illustrées dans ce manuscrit sont un échantillon des possibilités de la catalyse homogène à l'or. Ce domaine, encore jeune, est promis à un brillant avenir grâce au développement de nouvelles réactivités. Les méthodologies que nous avons développées sont les prémices de la chimie des complexes d'or.

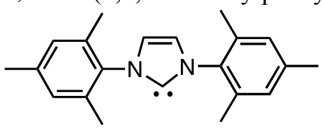
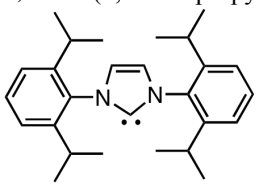
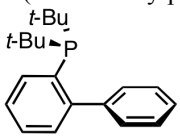
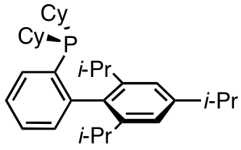
Annexe A : Abbréviations

Unités :

°C	Degré Celsius
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Molarité
mol	Mole
m/z	Rapport de la masse sur la charge élémentaire
ppm	Partie par millions

Groupements chimiques :

Ac	Acétyl
Ad	Adamantyl
APTS	Acide *para*-toluène sulfonique
AL	Acide de Lewis
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Boc	*tert*-Butoxycarbamate
Bz	Benzoyle
Cbz	Carboxybenzyle
Cp*	Anion pentaméthylecyclopentadiènyl
dba	Dibenzylidèneacétone
DCM	Dichlorométhane
DMF	N,N-Diméthylformamide
dppm	1,1-Bis(diphenylphosphino)méthane
dr	Ratio diastéréoisomérique
Et	Ethyl
EWG	Groupement électroattracteur
GP	Groupe partant
HMDS	Hexaméthyldisalazane
n-Hex	*n*-Hexyl
IAd_2	*N,N'*-Bis(admantayl)imidazol-2-ylidène 

IMes	*N,N'*-Bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène 
IPr	*N,N'*-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène 
JohnPhos	2-(Di-*tert*-butylphosphino)biphényl 
L	Ligand
m-CPBA	Acide *méta*-chloroperbenzoique
Mbs	*para*-Méthoxybenzène sulfonyl
Me	Méthyl
Ms	Méthane sulfonyl
2-napht	2-Naphtyl
NBS	*N*-Bromosuccinimide
NHC	*N*-Hétérocycle carbène
NIS	*N*-Iodosuccinimide
NMP	*N*-Méthyl pyrrolidone
Nos	*para*-Nitrobenzène sulfonyl
Nu	Nucléophile
i-Pr	Isopropyl
n-Pr	*n*-Propyl
PE	Ether de Pétrole
Ph	Phényl
Piv	Pivaloyl
PMB	*para*-Méthoxybenzyl
Py	Pyridine
TBAI	Iodure de tetrabutylammonium
TBS	*tert*-Butyldiméthylsilyl
t-Bu	*tert*-Butyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Triméthylsilyl
THF	Tétrahydrofurane
Tf	Triflate (Trifluorométhane sulfonyl)
Ts	*para*-Tolène sulfonyl
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl 

Autres abbréviations :

aq.	Aqueux
bs	Singulet large
cat.	Catalytique
d	Doublet
dr	Ratio diastéréoisomérique
E	Electrophile
ee	Excès énantiomérique
EI^+	Ionisation électronique positive
eq. (ou éq.)	Equivalent
HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
m	Multiplet
MF	Formule brute
MW	Masse moléculaire
NMR	Résonance magnétique nucléaire
q	Quadruplet
ta (ou RT)	Température ambiante
s	Singulet
TLC	Chromatographie sur Couche Mince
δ	Déplacement chimique
ν	Nombre d'onde

Annexe B :

Partie expérimentale

Généralités

Purification des solvants et réactifs

Tous les solvants utilisés, de marque SDS, l'ont été directement sauf indication contraire.

Le dichlorométhane est distillé sur hydrure de calcium. L'éther et le tétrahydrofurane sont distillés sur sodium en présence de benzophénone comme indicateur.

Les réactifs sont généralement utilisés sans purification préalable, leur pureté étant vérifiée par RMN du proton.

Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice sur aluminium 60 F_{254} (Merck ou SDS).

Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 ou 366 nm. Elles sont généralement immergées dans un révélateur à la vanilline, à l'anisaldéhyde, ou au permanganate de potassium, puis chauffées au pistolet à décapage.

Les chromatographies flash sur gel de silice ont été réalisées avec de la silice SDS 60 A C.C. (40-63 µm).

Appareillage d'analyse utilisé

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés sur un appareil Bruker AMX 400 (400 MHz).

En RMN du proton (RMN ^{1}H), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au proton du chloroforme (δ=7.26 ppm). Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz).
En RMN du carbone (RMN ^{13}C), les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant la raie centrale du chloroforme deutéré (δ=77.0 ppm) comme référence interne. Pour chaque produit, un spectre a été enregistré « Broad Band » (découplage par bruit de protons) et un

autre en séquence Jmod ou DEPT pour déterminer la parité du nombre de protons portés par le carbone.

Dans certains cas, l'attribution des signaux a été complétée par des expériences à deux dimensions (COSY, HSQC).

Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer FT-IR 2000 à transformée de Fourier en solution dans le tétrachlorure de carbone, dans une cuve de chlorure de sodium ou de fluorure de calcium. Les spectres sont réalisés en absorption et les nombres d'onde ν des bandes d'absorption sont exprimés en cm^{-1}.

Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un spectromètre JEOL JMS-GCmate II, GS/MS à l'Ecole Polytechnique.

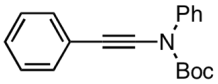
Les molécules ont été nommées selon la nomenclature IUPAC par le logiciel Autonom 1.1 (Beilstein Institut) ou par ChemDraw 12.0.

Index of characterized compounds

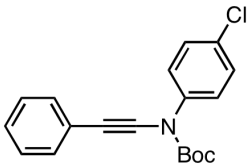
Chapitre 2 : Utilisation de la fonction carbonyle d'un N-Boc ynamide dans des réactions catalysées à l'or(I) :

Oxazolone Synthesis :

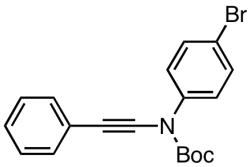
Starting materials :



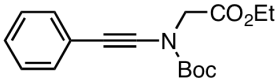
2.8a
p. 277



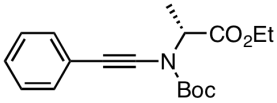
2.8b
p.277



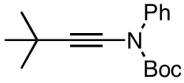
2.8c
p. 278



2.8d
p. 278

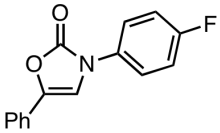


2.8e
p.279

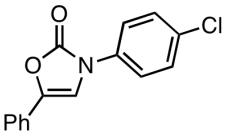


2.8f
p. 279

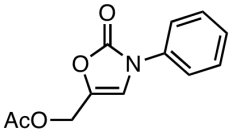
Products :



2.9g
p. 280



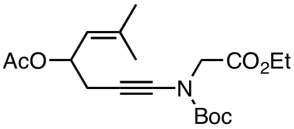
2.9c
p. 281



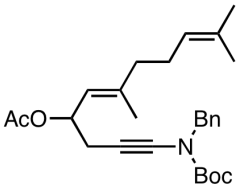
2.9h
p. 281

Oxazinanone synthesis :

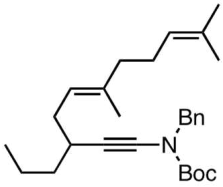
Starting Materials :



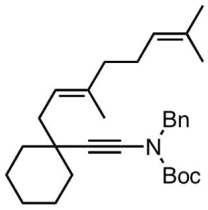
2.20a
p. 284



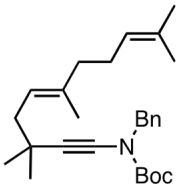
2.20b
p. 284



2.20c
p. 285

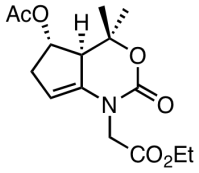


2.20d
p. 285

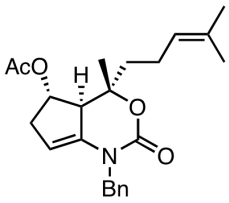


2.20e
p. 286

Products :



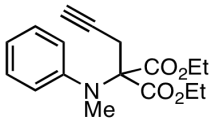
2.21a
p. 287



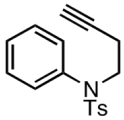
2.21b
p. 288

Chapitre 3 : Formations de dihydroquinoléines et d'indoles catalysées à l'or (I) :

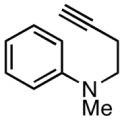
Starting Materials :



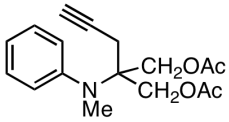
3.41
p. 292



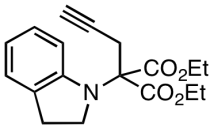
3.44a
p. 293



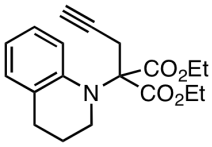
3.44b
p. 293



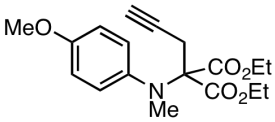
3.44c
p. 294



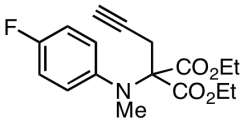
3.52a
p. 295



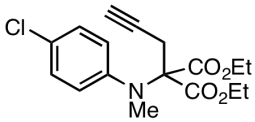
3.52b
p. 296



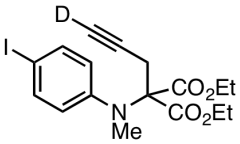
3.52c
p. 296



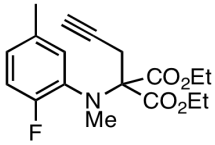
3.52d
p. 297



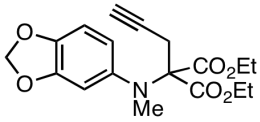
3.52e
p. 297



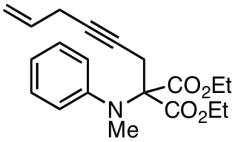
3.52f
p. 298



3.52g
p. 298

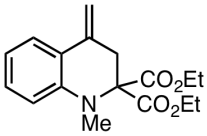


3.52h
p. 299

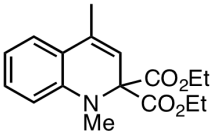


3.52i
p. 299

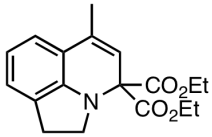
Dihydroquinolines derivatives :



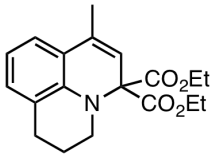
3.42
p. 301



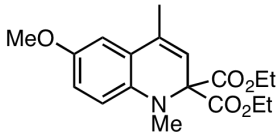
3.43
p. 301



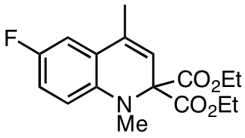
3.54a
p. 302



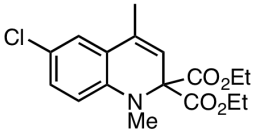
3.54b
p. 302



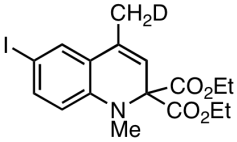
3.54c
p. 303



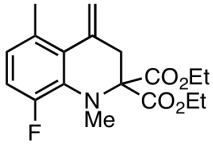
3.54d
p. 303



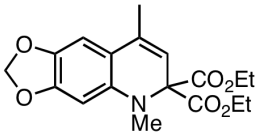
3.54e
p. 304



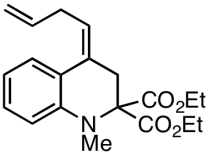
3.54f
p. 304



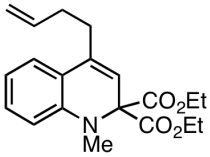
3.53g
p. 305



3.54h
p. 305

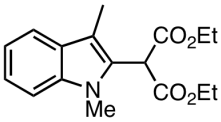


3.53i
p. 306

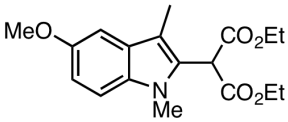


3.54i
p. 306

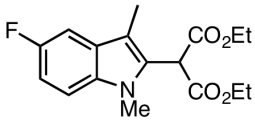
<u>Indoles derivatives :</u>



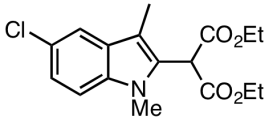
3.46
p. 307



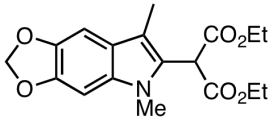
3.61c
p. 307



3.61d
p. 308



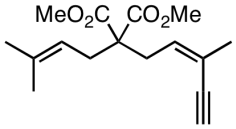
3.61e
p. 309



3.61h
p. 309

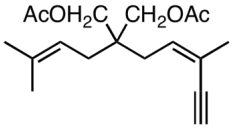
Chapitre 4 : Cycloaddition formelle [2+2] de 1,8-énynes par catalyse à l'or(I) :

Starting Materials :



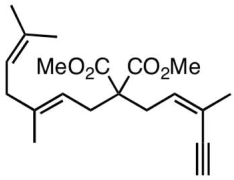
4.34

p. 314



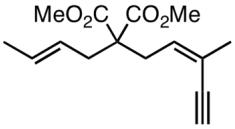
4.38a

p. 315



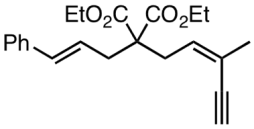
4.38b

p. 316



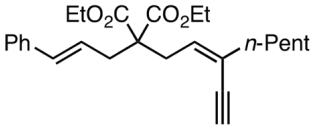
4.38d

p. 316



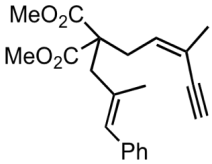
4.38e

p. 317



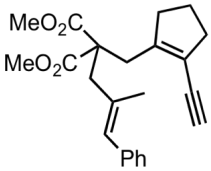
4.38f

p. 317



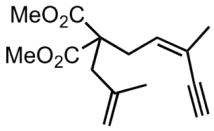
4.38g

p. 318



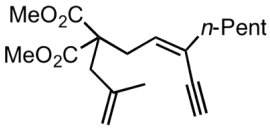
4.38h

p. 318



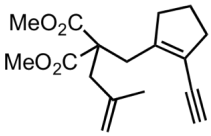
4.38i

p. 319



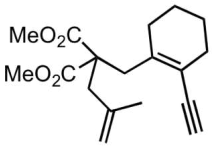
4.38j

p. 319



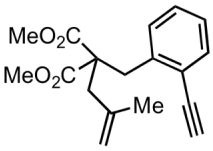
4.38k

p. 320



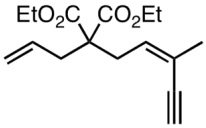
4.38l

p. 320



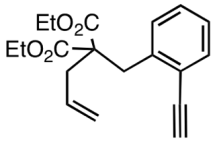
4.38m

p. 321



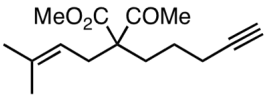
4.38q

p. 321



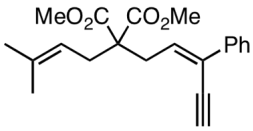
4.38r

p. 322



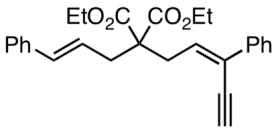
4.38s

p. 322



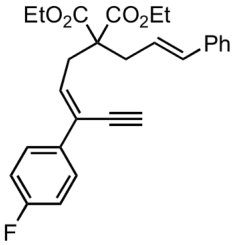
4.38t

p. 323



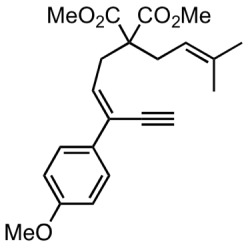
4.38u

p. 323



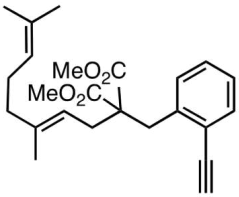
4.38w

p. 324



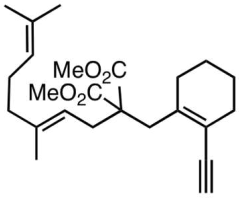
4.38x

p. 325



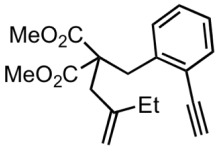
4.38z

p. 325



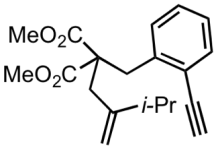
4.38aa

p.326



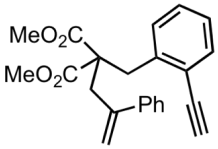
4.38ab

p. 327



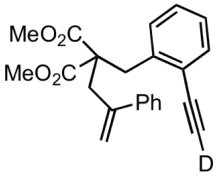
4.38ac

p. 327



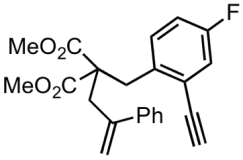
4.38ad

p. 328



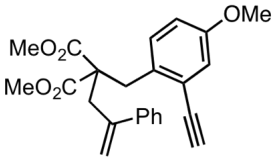
4.38ad(D)

p. 328



4.38ae

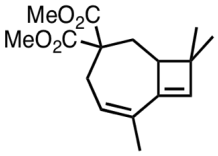
p. 329



4.38af

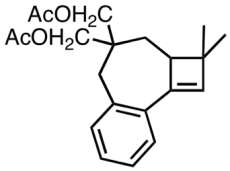
p. 329

Cyclobutenes derivatives :



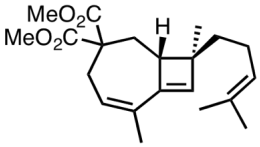
4.35

p. 331



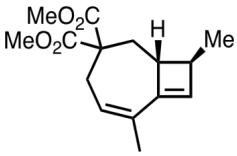
4.39a

p. 331



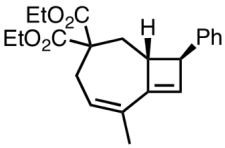
4.39b

p. 332



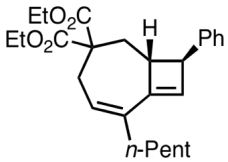
4.39d

p. 332



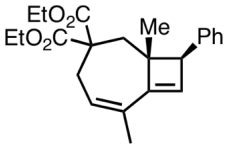
4.39e

p. 333



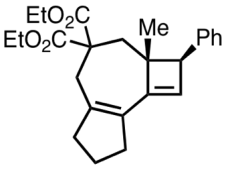
4.39f

p. 334



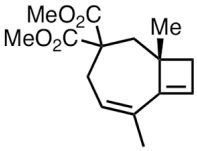
4.39g

p. 334



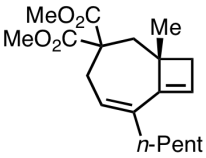
4.39h

p. 335



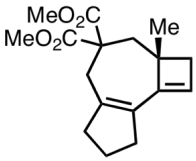
4.39i

p. 335



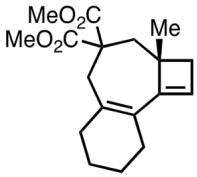
4.39j

p. 336



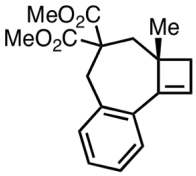
4.39k

p. 336



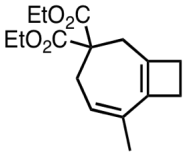
4.39l

p. 337



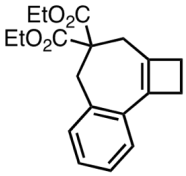
4.39m

p. 338



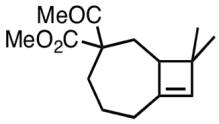
4.40q

p. 338



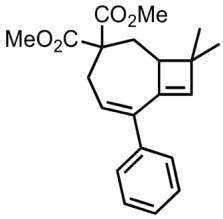
4.40r

p. 339



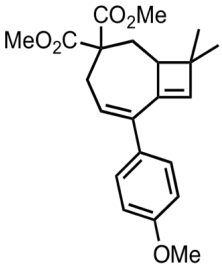
4.39s

p. 339



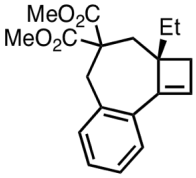
4.39t

p. 340



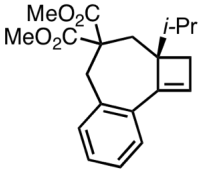
4.39x

p. 341



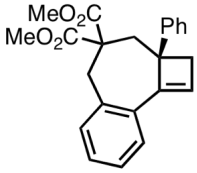
4.39ab

p. 342



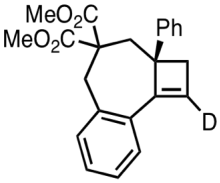
4.39ac

p. 342



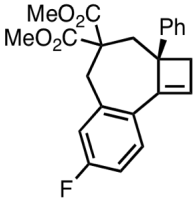
4.39ad

p. 343



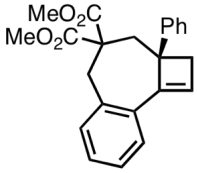
4.39ad(D)

p. 343



4.39ae

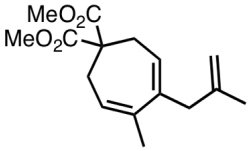
p. 344



4.39af

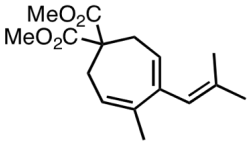
p. 345

<u>Other derivatives *:*</u>



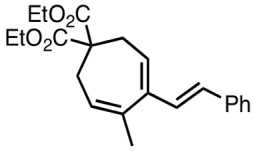
4.36

p. 346



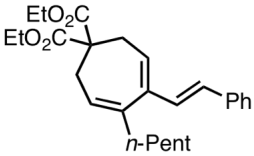
4.37

p. 346



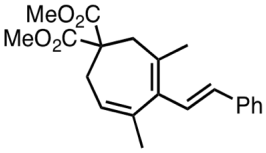
4.41e

p. 347



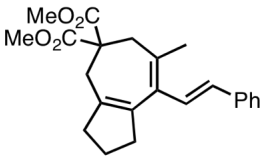
4.41f

p. 347



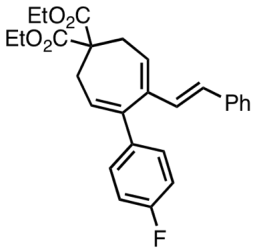
4.41g

p. 348



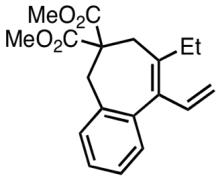
4.41h

p. 348



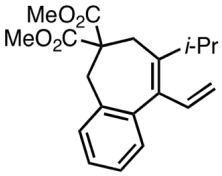
4.41w

p. 349



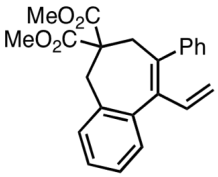
4.41ab

p. 350



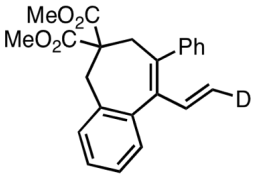
4.41ac

p. 350



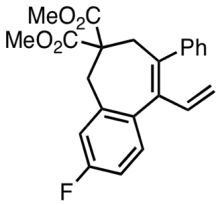
4.41ad

p. 351



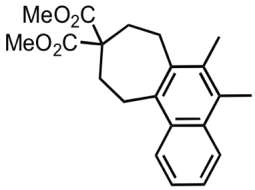
4.41ad(D)

p. 351



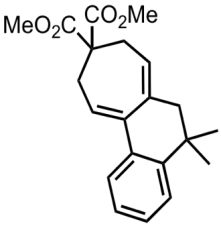
4.41ae

p. 351



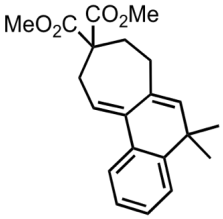
4.42

p. 352



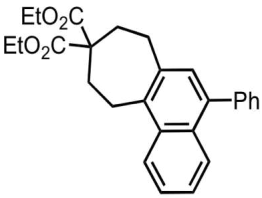
4.47

p. 353



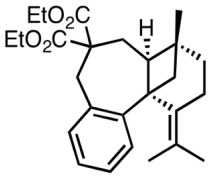
4.48

p. 353



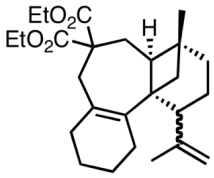
4.49

p. 354



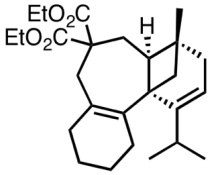
4.51

p. 354



4.52

p. 355



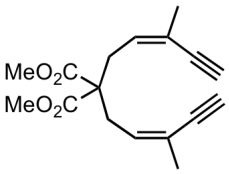
4.53

p. 355

Chapitre 5 : Couplage inter- et intramoléculaire alcyne-alcyne :

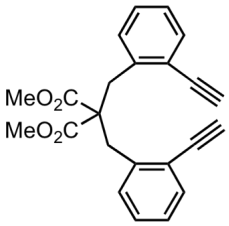
Couplage intramoléculaire alcyne-alcyne - Cycloisomérisation de diynes 1,10 :

Symmetrical 1,10-diynes :



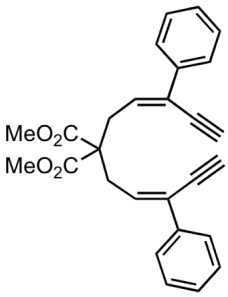
5.67

p. 360



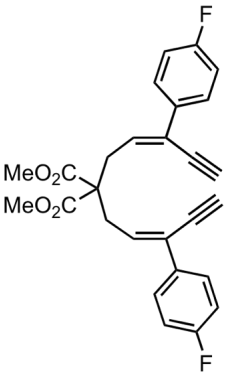
5.72

p. 360



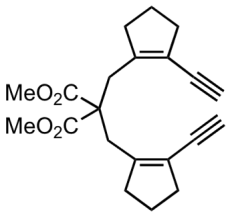
5.74a

p. 361



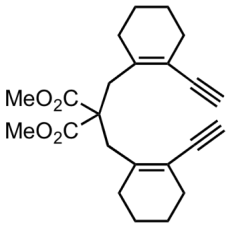
5.74b

p. 361



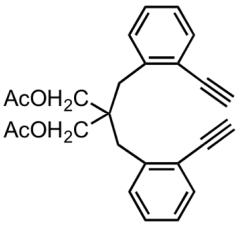
5.74c

p. 362



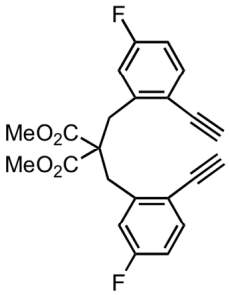
5.74d

p. 362



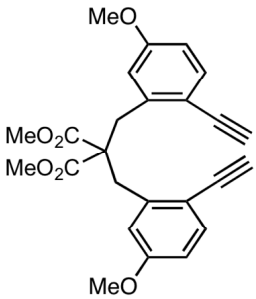
5.74e

p. 363



5.74f

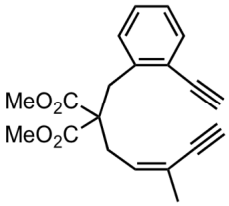
p. 364



5.74g

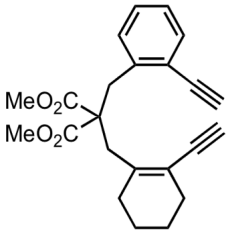
p. 365

Non-symmetrical diynes :



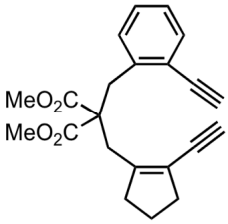
5.76a

p. 365



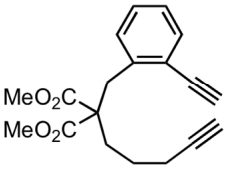
5.76b

p. 366



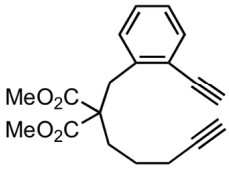
5.76c

p. 366



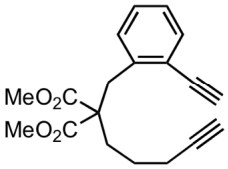
5.76d

p. 367



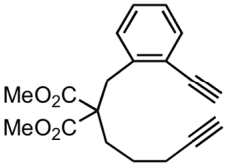
5.76e

p. 367



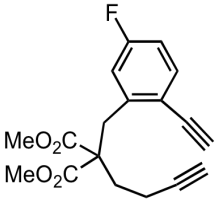
5.76f

p. 368



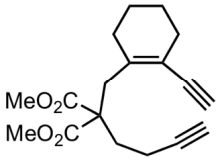
5.76g

p. 369



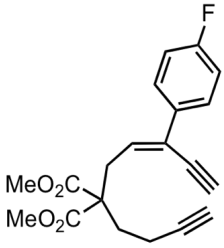
5.76k

p. 369



5.76l

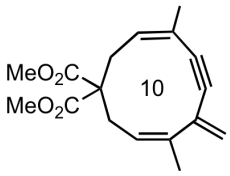
p. 370



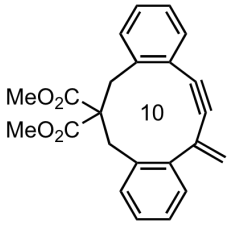
5.76m

p. 370

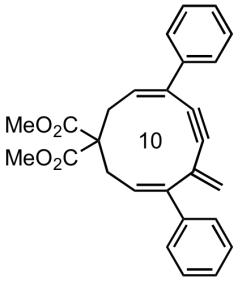
Symmetrical ten membered ring cycloalkynes :



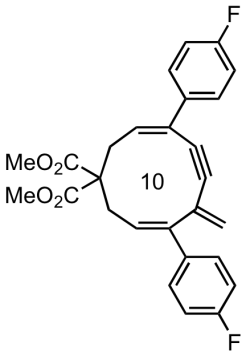
5.71
p. 371



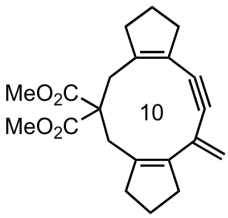
5.73
p. 372



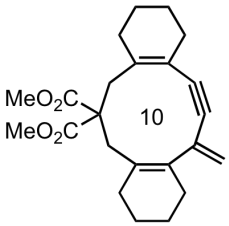
5.75a
p. 372



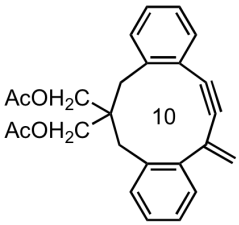
5.75b
p. 373



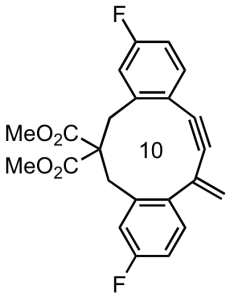
5.75c
p. 374



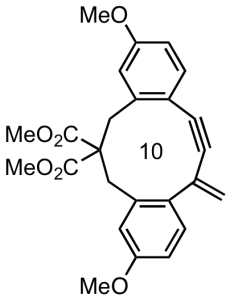
5.75d
p. 374



5.75e
p. 375

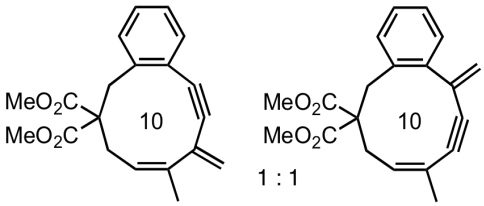


5.75f
p. 375

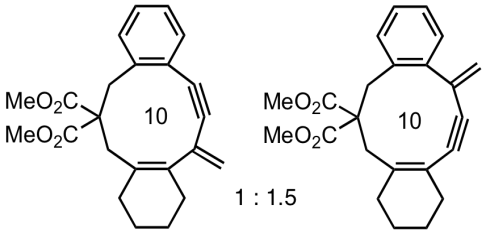


5.75g
p. 376

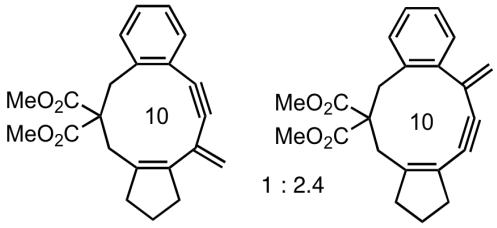
Non-symmetrical cycloalkynes :



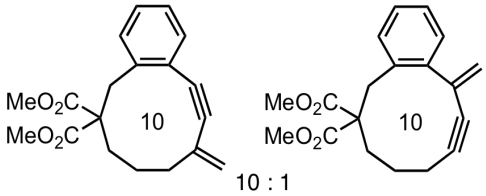
5.77a : 5.77'a
p. 377



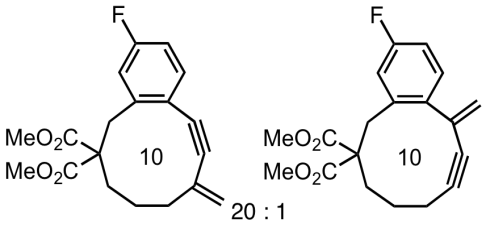
5.77b : 5.77'b
p. 377



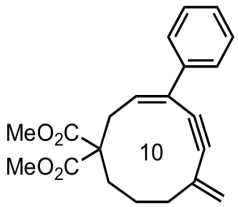
5.77c : 5.77'c
p. 378



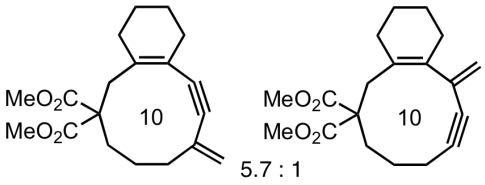
5.77d : 5.77'd
p. 379



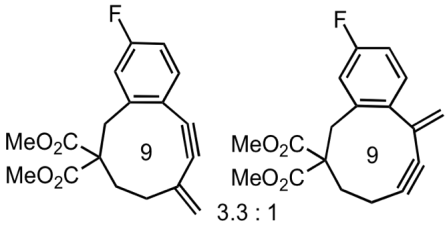
5.77e : 5.77'e
p. 380



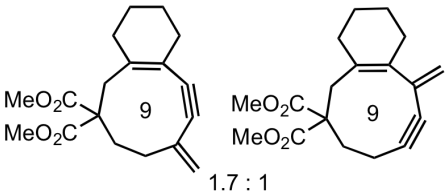
5.77f
p. 380



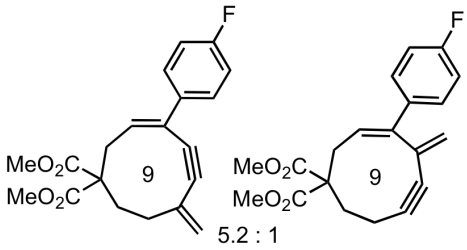
5.77g : 5.77'g
p. 381



5.77k : 5.77'k
p. 382



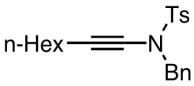
5.77l : 5.77'l
p. 382



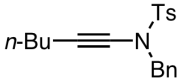
5.77m : 5.77'm
p. 383

Couplage intermoléculaire alcyne-alcyne - Homodimérisation d'ynamides catalysée à l'or(I):

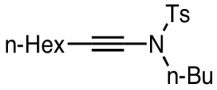
Starting materials :



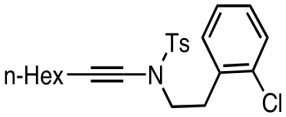
5.148
p. 384



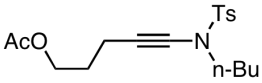
5.153a
p. 385



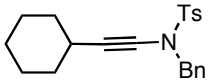
5.153b
p. 385



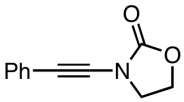
5.153c
p. 386



5.153d
p. 386

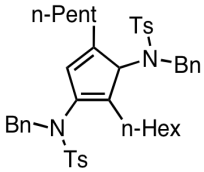


5.161
p. 387

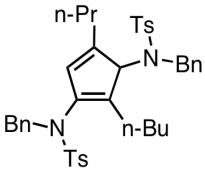


5.165
p. 387

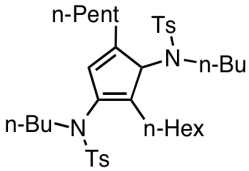
Cyclopentadienes derivatives :



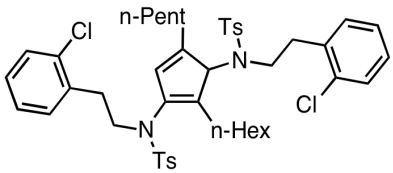
5.152
p. 388



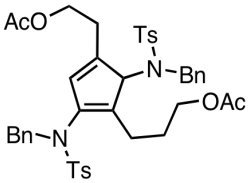
5.154a
p. 389



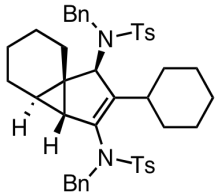
5.154b
p. 389



5.154c
p. 390

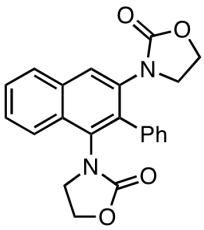


5.154d
p. 391

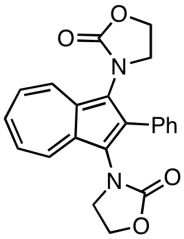


5.163
p. 392

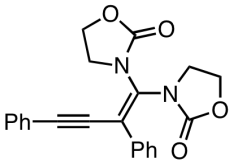
Other derivatives :



5.166
p. 393



5.167
p. 393

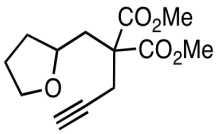


5.168
p. 394

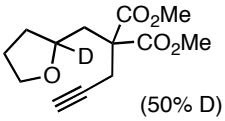
Chapitre 6 : Transfert formel d'hydrure 1,5 sur une fonction alcyne activée par l'or(I) :

Hydroalkylation d'alcynyl éthers par une séquence catalysée à l'or(I) d'une migration d'hydrure 1,5 suivie d'une cyclisation.

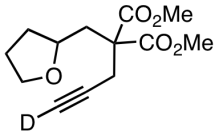
Starting Materials :



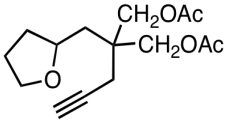
6.56
p. 400



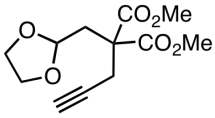
6.73
p. 400



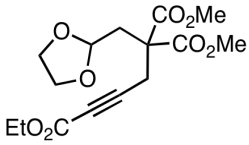
6.69
p. 401



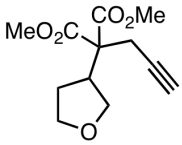
6.61a
p. 402



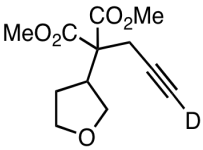
6.61b
p. 403



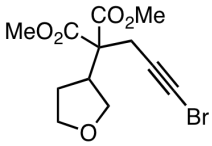
6.61c
p. 403



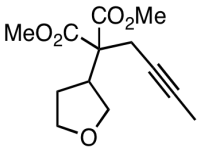
6.64a
p. 404



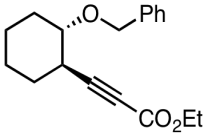
p. 404



6.64b
p. 405

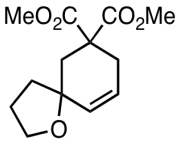


6.64c
p. 405

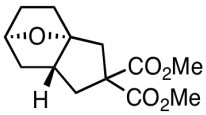


6.67b
p. 406

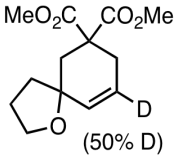
Products *(pages 444 to 450)*:



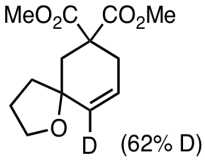
6.57
p. 407



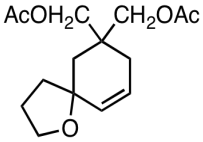
6.58
p. 407



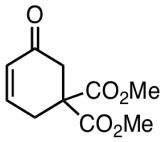
6.74
p. 408



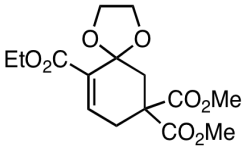
6.70
p. 408



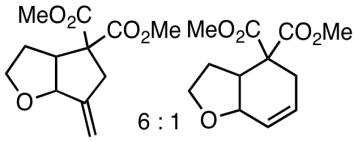
6.63a
p. 409



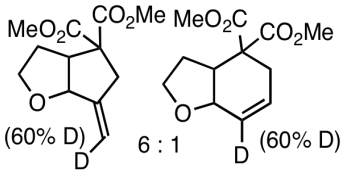
6.63b
p. 410



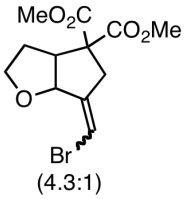
6.63c
p. 410



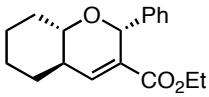
6.65a : 6.66a
p. 411



p. 411



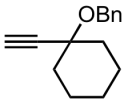
6.65b
p. 412



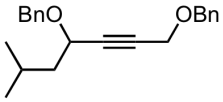
6.68b
p. 413

Synthèse d'allènes par une séquence d'un transfert d'hydrure 1,5/Fragmentation catalysée a l'or(I)

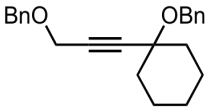
Starting materials *(pages 452 to 455) :*



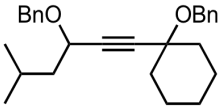
6.124
p. 415



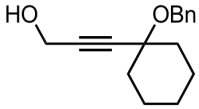
6.126
p. 416



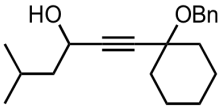
6.129a
p. 416



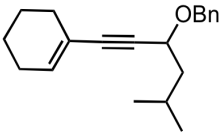
6.129b
p. 416



6.132a
p. 417

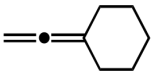


6.132b
p. 417

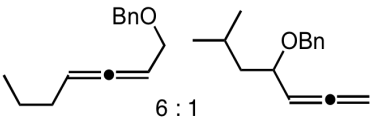


6.134
p. 418

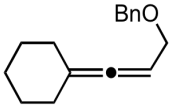
Products *(pages 456 to 460) :*



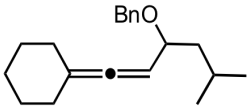
6.125
p. 419



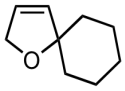
6.127 : 6.128
p. 420



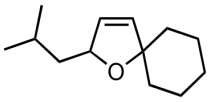
6.130a
p. 420



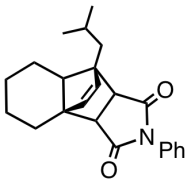
6.130b
p. 421



6.133a
p. 421



6.133b
p. 422

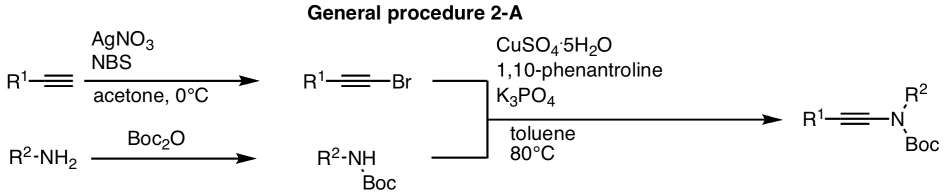


6.137
p. 423

Chapitre 2 : Utilisation de la fonction carbonyle d'un N-Boc ynamide dans des réactions catalysées à l'or(I) :

Synthèse d'oxazolones par une séquence de transformations catalysées au cuivre(II) et à l'or(I) :

The starting ynamides were prepared by a modified version of Hsung and al. procedure. The preparation of the brominated alkynes, and the Boc-protected amine were prepared using methods described in the literature[218].

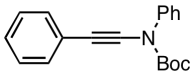


General procedure for alkyne bromination: To a solution of the terminal alkyne (1 eq.) in acetone (0.33 M.) was added sequentially at 0°C, NBS (1.1 eq.) and $AgNO_3$ (0.05 eq.). The reaction was stirred at 0°C and monitored by TLC, upon reaction completion, PE and water were added to the reaction mixture. The aqueous layers were extracted three times with PE, the reunited organic layers were washed twice with water and once with brine, the dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. If needed, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to afford the desired ynamide.

General procedure 2-A: To a solution of bromoalkyne (1eq.) in dry toluene (0.33M) ,under argon, were sequentially added the carbamate (1.2 eq.), K_3PO_4 (2.4 eq.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.2 eq.) and 1,10-phenantroline (0.4 eq.). The reaction mixture was capped and heated at 80°C for 16 to 72h while being monitored by TLC. Upon completion, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, washed with AcOEt, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude products were purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to afford the desired ynamide.

[218] For more details on the preparation of the substates, see Dr F.M. Istrate, Dr I.D. Jurberg or Dr A.K. Buzas thesis, Ecole Polytechnique.

Phenyl-phenylethynyl-carbamic acid *tert*-butyl ester	**2.8a**

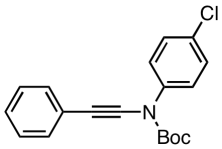


MF : $C_{19}H_{19}NO_2$

MW : 293.4 g/mol

Procedure :	See the general procedure **2-A**.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/Et_2O 9/1).
Product :	White Solid.
Yield :	80%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.58 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2H), 7.43 (dt, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.1 Hz, 4H), 7.36-7.27 (m, 4H), 1.61 (s, 9H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	152.5, 130.9, 128.9, 128.3 (2C), 127.4 (2C), 126.7 (3C), 124.7 (2C), 123.5, 83.7, 83.5, 70.2, 28.1 (3C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3062, 2980, 2932, 2252, 1738, 1594, 1495, 1365, 1286, 1254, 1157, 1009.
MS (EI^+, m/z)	293 (M^+), 234, 220, 193.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 293.1416. found: 293.1418.

(4-Chloro-phenyl)-phenylethynyl-carbamic acid tert-butyl ester	**2.8b**

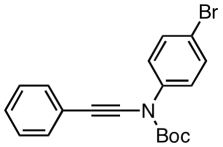


MF : $C_{19}H_{19}ClNO_2$

MW = 327.8 g/mol

Procedure :	See the general procedure **2-A**.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/Et_2O 9/1).
Product :	Yellow oil.
Yield :	68%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.54-7.47 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 1.58 (s, 9H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	152.7, 138.3, 132.1, 131.0 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 127.6, 125.8 (2C), 123.1, 83.9, 83.1, 70.6, 28.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3058, 2980, 2933, 2360, 2336, 2252, 1885, 1738, 1594, 1491, 1363, 1258, 1254, 1156, 1095, 1006.
MS (EI^+, m/z)	327 (M^+), 268, 229, 227.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 327.1026. found: 327.1021.

(4-Bromo-phenyl)-phenylethynyl-carbamic acid tert-butyl ester 2.8c

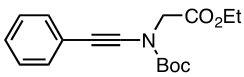


MF : $C_{19}H_{19}BrNO_2$

MW = 372.2 g/mol

Procedure :	See the general procedure **2-A**.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/Et_2O 9/1).
Product :	Yellow oil.
Yield :	48%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.48-7.35 (m, 6H), 7.29-7.25 (m, 3H), 1.56 (s, 9H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	152.6, 138.9, 131.9 (2C), 131.0, 128.4 (2C), 127.7 (2C), 126.1 (2C), 123.2, 119.9, 84.0, 83.0, 77.5, 77.1, 76.8, 70.7, 28.1 (3C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3059, 2980, 2252, 1886, 1738, 1594, 1487, 1362, 1284, 1255, 1157, 1072, 1005, 905.
MS (EI^+, m/z)	371 (M^+), 314, 312, 273, 271, 234, 194, 193, 192.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 371.0521. found: 371.0513.

(tert-Butoxycarbonyl-phenylethynyl-amino)-acetic acid ethyl ester 2.8d

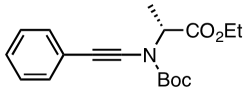


MF : $C_{17}H_{21}NO_4$

MW = 303.4 g/mol

Procedure :	See the general procedure **2-A**.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/Et_2O 8/2).
Product :	Yellow oil.
Yield :	70%
^{1}H NMR (d,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.43-7.26 (m, 5H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27 (bs, 2H) 1.56 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (d,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	168.0, 153.9, 130.8, 128.2 (2C), 127.3 (2C), 123.5, 83.6, 83.3, 69.9, 61.6, 51.0, 28.0 (3C), 14.2.
IR (n, cm^{-1}) (CCl_4)	2981, 2935, 2247, 1758, 1728, 1449, 1393, 1372, 1321, 1251, 1201, 1159, 1027.
MS (EI^+, m/z)	303 (M^+), 219.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 303.1471. found: 303.1473.

(S)-2-(tert-Butoxycarbonyl-phenylethynyl-amino)-propionic acid methyl ester **2.8e**

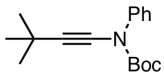


MF : $C_{17}H_{21}NO_4$

MW = 303.4 g/mol

Procedure :	See the general procedure **2-A**.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/Et_2O 9/1).
Product :	Yellow oil
Yield :	48%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.39-7.35 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 3H), 4.79-4.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2982, 2952, 2245, 1724, 1452, 1393, 1370, 1307, 1255, 1216, 1165, 1017.
MS (EI^+, m/z)	303 (M^+), 259, 244, 230, 216.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 303.1471 found: 303.1468.

(3,3-Dimethyl-but-1-ynyl)-phenyl-carbamic acid tert-butyl ester **2.8f**

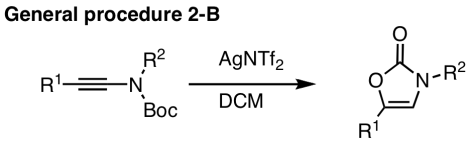


MF : $C_{17}H_{23}BrNO_2$

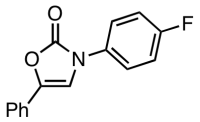
MW = 273.4 g/mol

Procedure :	See the general procedure **2-A**.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/Et_2O 9/1).
Product :	Yellow oil.
Yield :	48%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.51-7.46 (m, 2H) 7.35 (t, *J* =7.9Hz, 2H) 7.20 (t, *J* =7.9H, 1H,) 1.54 (s, 9H) 1.27 (s, 9H).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2972, 2262, 1733, 1594, 1492, 1457, 1291, 1252, 1160, 1010.
MS (EI^+, m/z)	273 (M^+), 229, 217, 214.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 273.1729. found: 273.1732.

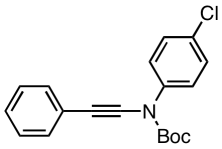
The catalysis was performed following the procedure described in the following scheme :



General procedure 2-B: To a solution of the ynamide (1 equiv) in dry dichloromethane (0.5M) was added $AgNTf_2$ (0.05 equiv). The mixture was stirred at room temperature and monitored periodically by TLC. Upon completion, the mixture was evaporated, and the yield of the desired oxazolone determined by 1H NMR of the crude reaction mixture using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

3-(4-Fluoro-phenyl)-5-phenyl-3H-oxazol-2-one	**2.9g**
	MF : $C_{15}H_{10}FNO_2$ MW = 255.2 g/mol
Procedure :	See the general procedure **2-B**.
Purification :	Recrystallization in PE.
Reaction time:	30 min.
Product :	Pale brown cristals.
Yield :	95%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.63-7.55 (m, 4H), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	160.9 (d, *J* = 247.2 Hz), 152.6, 140.0, 131.5 (d, *J* = 3.0 Hz), 128.9, 128.7 (2C), 126.8 (2C), 123.2, 123.0 (d, *J* = 8.4 Hz, 2C), 116.4 (d, *J* = 23.0 Hz, 2C), 108.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3060, 2926, 2855, 2359, 1770, 1515, 1451, 1397, 1234, 1112.
MS (EI^+, m/z)	255 (M^+), 211.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 255.0696. found: 255.0699.

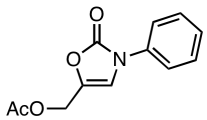
3-(4-Chloro-phenyl)-5-phenyl-3H-oxazol-2-one	**2.9c**



MF : $C_{15}H_{10}ClNO_2$
MW = 271.7 g/mol

Procedure :	See the general procedure **2-B**.
Purification :	Recrystallization in PE.
Reaction time:	30 min.
Product :	Yellow cristals.
Yield :	96%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.62-7.55 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	152.3, 140.1, 134.0, 132.0 (2C), 129.6 (2C), 128.9 (2C), 128.7, 126.6 (2C), 123.2, 122.0, 107.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3117, 3062, 2975, 2928, 1731, 1654, 1498, 1449, 1393, 1279, 1203, 1095, 1052, 1016.
MS (EI^+, m/z)	271 (M^+), 227, 192.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 271.0400. found: 271.0403.

Acetic acid 2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-oxazol-5-ylmethyl ester	**2.9h**



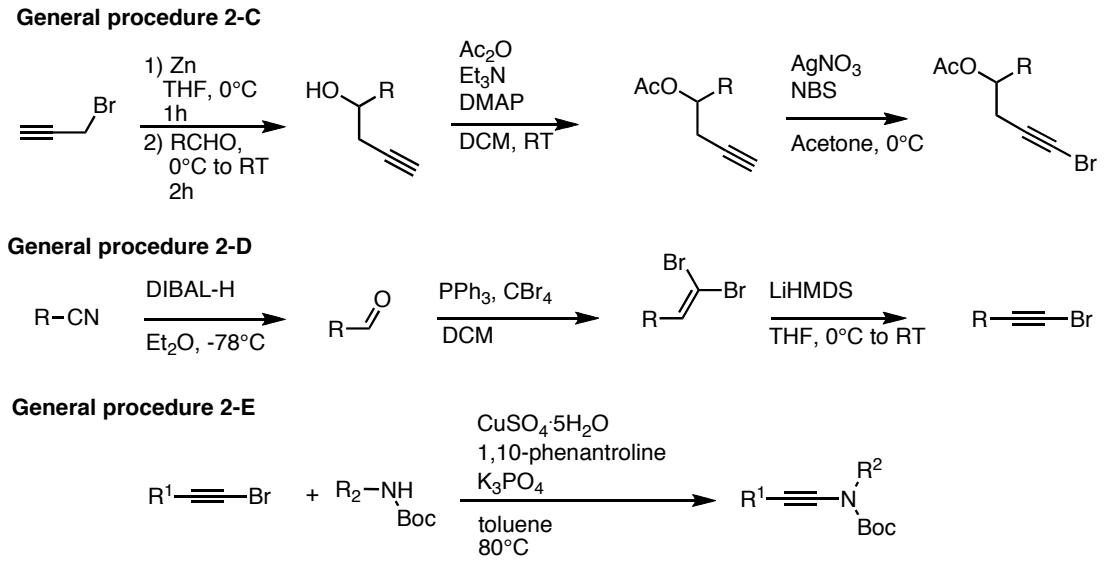
MF : $C_{12}H_{11}NO_4$

MW = 233.2 g/mol

Procedure :	See the general procedure **2-B**.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/Et_2O 1/1).
Reaction time:	3 h.
Product :	Yellow cristals.
Yield :	36%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.5Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.4, 152.5, 135.4, 135.1, 129.4 (2C), 126.7 (2C), 120.9, 114.6, 55.9, 20.7.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3049, 2959, 2927, 2862, 1777, 1748, 1597, 1505, 1398, 1218, 1108, 1024.
MS (EI^+, m/z)	233(M^+), 174, 163, 130, 118, 105.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 233.0688. found: 233.0692.

Cycloaddition [4+2] d'énynamides 1,5 catalysée à l'or(I):

The starting materials for catalysis were synthesized according to the synthetic routes described in the following scheme :



General procedure 2-C for synthesis of 1,5-enynamides bearing a propargylic acetate :

Zinc propargylation of aldehyde: To a suspension of previously activated Zn (2 equiv) in THF (1 M) at 0°C was added propargyl bromide (1.5 equiv, 80% wt. toluene solution). The suspension was stirred at 0°C for 1h, then the α,β-unsaturated aldehyde (1 equiv) was added and the suspension was allowed to slowly reach rt overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution, filtered and the filtrate extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to give the expected coupling product.

Acetylation of secondary alcohol: To a solution of secondary alcohol (1 equiv) in DCM (0.5 M) was added NEt_3 (2 equiv), Ac_2O (1.5 equiv) and DMAP (0.1 equiv). The mixture was stirred at rt and followed periodically by TLC. Upon completion, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to give the expected acetylated product.

Alkyne bromination: To a solution of the terminal alkyne (1 eq.) in acetone (0.33 M.) was added sequentially at 0°C, NBS (1.1 eq.) and $AgNO_3$ (0.05 eq.). The reaction was stirred at 0°C and monitored by TLC, upon reaction completion, PE and water were added to the reaction mixture. The aqueous layers were extracted three times with PE, the reunited organic layers were washed twice with water and once with brine, the dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. If needed, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to afford the desired ynamide.

General procedure 2-D for synthesis of 1,5-enynamides without a propargylic acetate :

Nitrile reduction to an aldehyde: To a solution of cyano derivative (1 equiv) in diethyl ether (0.4 M) at -78°C DIBAL-H (1.5 equiv, 1 M solution in hexane) was added dropwise. The reaction was stirred at -78°C for 30 min, then AcOEt was added dropwise and the resulting mixture was stirred for another 5 min at -78°C. Silica was further added and the resulting suspension stirred for 5 min at -78°C. The mixture was warmed to 0°C, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to give the desired aldehyde.

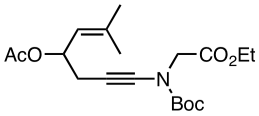
Corey-Fuchs reaction: To a solution of PPh_3 (4 equiv) in DCM (2 M) at 0°C was added a solution of CBr_4 (2 equiv) in DCM (2 M). The mixture was stirred at 0°C for 30 min, then a solution of the aldehyde (1 equiv) in DCM (1 M) was added dropwise. The mixture was allowed to slowly warm to rt overnight. Upon completion, the reaction was quenched with saturated $NaHCO_3$ aqueous solution and extracted two times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Petroleum ether was added to the residue, which was then filtered and reevaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether) to give the dibromoalkene.

Bromine elimination: The resulting dibromoalkene (1 equiv) was dissolved in THF (0.1 M) and cooled at -78°C. LiHMDS (2 equiv, 1 M in THF solution) was added dropwise and the mixture was allowed to warm up from -78°C to rt overnight. Upon completion, the reaction was quenched with HCl 1N aqueous solution and extracted two times with petroleum ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column

chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to give the expected bromoalkyne.

General procedure 2-E: To a solution of bromoalkyne (1eq.) in dry toluene (0.33M) ,under argon, were sequentially added the carbamate (1.2 eq.), K_3PO_4 (2.4 eq.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.2 eq.) and 1,10-phenantroline (0.4 eq.). The reaction mixture was capped and heated at 80°C for 16 to 72h while being monitored by TLC. Upon completion, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, washed with AcOEt, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude products were purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to afford the desired ynamide.

[*tert*-Butoxycarbonyl-(6-methyl-hept-5-en-1-ynyl)-amino]-acetic acid ethyl ester	**2.20a**

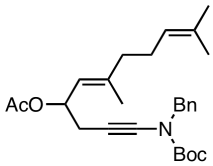


MF : $C_{19}H_{29}NO_6$

MW = 367.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **2-C**, followed by **2-E**.
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/AcOEt 95/5).
Product:	Yellow oil. (two rotamers)
Yield:	48%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.61-5.55 (m, 1H), 5.22-5.20 (m,1H), 4.23 (q, 2H, *J* = 6.9Hz), , 4.07 (d, 2H, *J* = 16.9Hz), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.49 (d, 9H, *J* = 17,9Hz), 1.39 (t, 3H, *J* = 7.0Hz).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.2, 168.0, 154.3, 138.3, 122.3, 82.7, 77.2, 69.5, 64.4, 61.4, 51.0, 28.0, 25.7, 25.0 (3C), 21.2, 18.6, 14.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2980, 2933, 2268, 1730, 1446, 1372, 1320, 1239, 1201, 1161, 1022, 951, 890.
MS (EI^+, m/z)	367 (M^+), 307, 267, 225, 208, 196, 192.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 367.1995. found: 367.2002.

Acetic acid (E)-1-[3-(benzyl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-prop-2-ynyl]-3,6-dimethyl-octa-2,5-dienyl ester	**2.20b**



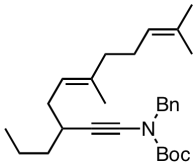
MF: $C_{27}H_{37}NO_4$

MW = 439.6 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **2-C**, followed by **2-E**.
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/Et_2O 99/1).
Product:	Pale yellow oil.

Yield:	61 %
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.36-7.28 (m,5H), 5.61-5.54 (m,1H), 5.18 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, *J* = 1.1Hz), 5.05-5.09 (m,1H), 4.53 (s, 2H), 2.56 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 2.05-2.10 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 5H), 1.67 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, 1.48 (s, 9H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.2, 154.4, 142.1, 141.6, 136.8, 131.7, 128.4 (2C), 127.9, 127.6(2C) , 123.4, 122.1, 121.6, 82.3, 77.2, 69.5, 39.5, 28.0, 26.3, 25.7, 25.1 (3C), 21.2, 17.7, 16.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3064, 3031, 2976, 2927, 1858, 2264, 1725, 1446, 1388, 1370, 1297, 1238, 1163, 1017, 980, 948, 904.
MS (EI^+, m/z)	439 (M^+), 379, 370, 341.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 439.2723. found: 439.2723.

Benzyl-((E)-6,10-dimethyl-3-propyl-undeca-5,9-dien-1-ynyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester **2.20c**

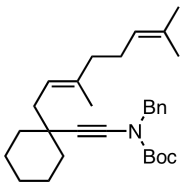


MF: $C_{28}H_{41}NO_2$

MW = 433.6 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **2-C**, followed by **2-E**.
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/AcOEt 98/2).
Product:	Pale yellow oil.
Yield:	62 %
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.35-7.29 (m, 5H), 5.19 (dt, *J* = 7.1, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.10 (tt, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H); 4.54 (s, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.13-2.05 (m, 4H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.45-1.20 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	154.6, 136.8, 136.1, 131.2, 128.3 (2C), 128.2, 127.6 (2C), 124.3, 122.3, 81.9, 77.2, 65.8, 53.0, 39.8, 36.9, 33.9, 31.7, 28.1, 26.7, 25.7 (3C), 20.5, 17.7, 16.2, 13.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2964, 2927, 2869, 2257, 1717, 1450, 1391, 1367, 1294, 1164.
MS (EI^+, m/z)	423 (M^+), 367, 357.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 423.3137. found: 423.3121.

Benzyl-[1-((E)-3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-cyclohexylethynyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester **2.20d**



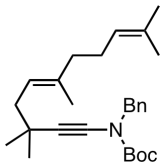
MF: $C_{30}H_{43}NO_2$

MW = 449.7g/mol.

Procedure:	See the general procedure **2-D**, followed by **2-E**.

Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/AcOEt 97/3).
Product:	Pale yellow oil.
Yield:	20 %
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.38-7.28 (m, 5H), 5.31-5.21 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.57-4.56 (m,2H), 2.07-2.06 (m, 4H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 20H), 1.15-1.05 (m, 6H)
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	156.2, 136.4, 131.2, 128.4, 128.3 (2C), 127.6, 127.5 (2C), 124.4, 121.0, 120.9, 118.8, 81.9, 77.2, 41.4 (2C), 40.0, 37.7, 37.2, 28.2, 26.8, 26.2, 26.1, 25.7, 23.1 (3C), 23.0 (2C), 17.7, 16.3, 16.2
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2977, 2929, 2853, 2254, 1716, 1449, 1392, 1366, 1311, 1260, 1163, 1019, 965, 926
MS (EI^+, m/z)	466 (MNH_4^+), 449 (M^+), 411, 404, 365, 349, 305
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 449.3294. found: 449.3314.

Benzyl-((E)-3,3,6,10-tetramethyl-undeca-5,9-dien-1-ynyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester **2.20e**



MF: $C_{27}H_{39}NO_2$

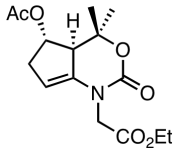
MW = 409.6 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **2-E**, followed by **2-E**.
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/AcOEt 98/2).
Product:	Pale yellow oil.
Yield:	20 %
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.37-7.29 (m, 5H), 5.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.09-2.07 (m, 4H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.13 (s, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	156.1, 136.8, 136.6, 131.2, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.6, 124.4, 121.4, 81.8, 77.2, 52.9, 41.5, 40.0, 37.4, 31.6, 29.0, 28.1, 26.7, 25.7 (3C), 17.7, 16.2 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2977, 2929, 2853, 2254, 1716, 1449, 1392, 1366, 1311, 1260, 1163, 1019, 965, 926.
MS (EI^+, m/z)	466 (MNH_4^+), 449 (M^+), 411, 404, 365, 349, 305.
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 449.3294. found: 449.3314.

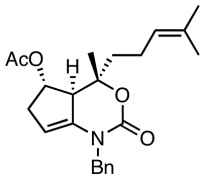
The catalysis was performed using the procedure described in the following scheme :

General procedure 2-F

General procedure 2-F: To a solution of the enynamyde (1 equiv) in dry dichloromethane (0.1 M) was added JohnPhosAuNTf$_2$ (0.01 equiv). The mixture was stirred at room temperature and monitored periodically by TLC. Upon completion, the mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to afford the desired product.

(5-Acetoxy-4,4-dimethyl-2-oxo-4,4a,5,6-tetrahydro-cyclopent[*d*][1,3]oxazin-1-yl)-acetic acid ethyl ester	**2.21a**
	MF: $C_{15}H_{21}NO_6$ MW = 311.3 g/mol.
Procedure:	See the general procedure **2-F**.
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/AcOEt 4/6).
Reaction time:	24 h.
Product:	Pale yellow oil.
Yield:	65 %
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.21-5.15 (m,1H), 4.64 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 6.9Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.9Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 2.4Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.41 (s, 3h), 1.40 (s, 3H), 1.26 (t, 7.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.5, 167.8, 150.), 135.7, 98.8 , 81.8, 74.0, 61.6, 53.6, 46.2, 36.7, 26.9, 21.2, 20.9, 14.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3049, 2983, 1727, 1659, 1420, 1366, 1261, 1201.
MS (EI$^+$, m/z)	311 (M$^+$), 295, 267, 251, 236, 225, 207, 192.
HRMS (EI$^+$, m/z) **:**	calculated: 311.1369. found: 311.1365.

Acetic acid (4S,4aS,5S)-1-benzyl-4-methyl-4-(4-methyl-pent-3-enyl)-2-oxo-1,2,4,4a,5,6-hexahydro-cyclopent[*d*][1,3]oxazin-5-yl ester	**2.21b**



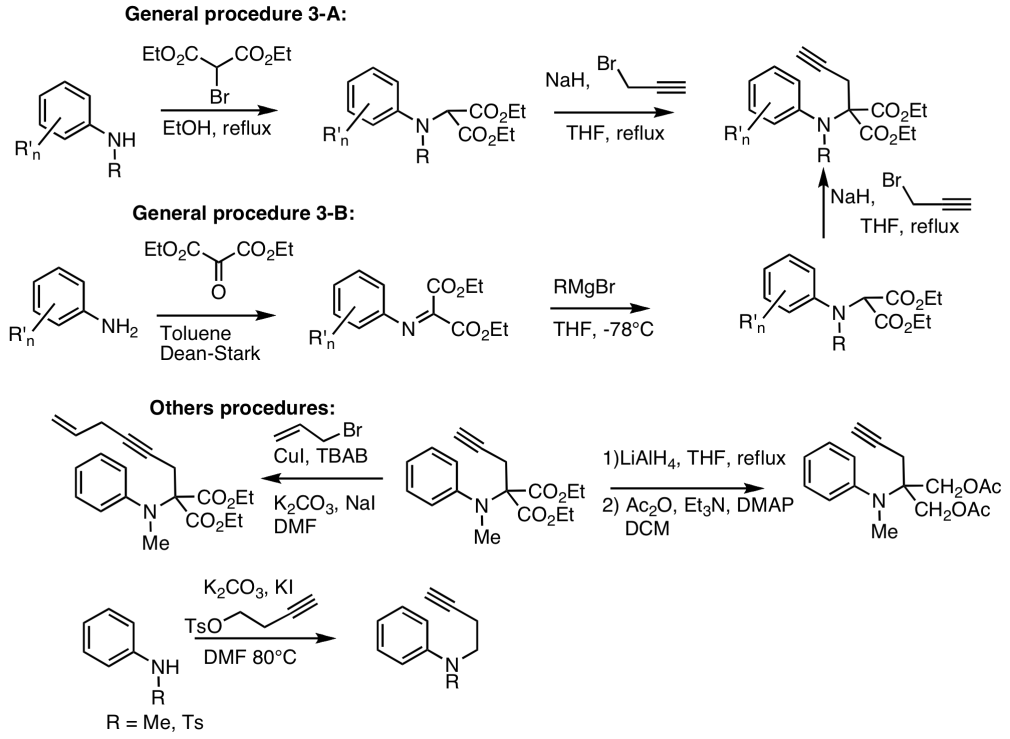
MF: $C_{23}H_{29}NO_4$

MW = 383.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **2-F**.
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/Et_2O 7/3).
Reaction time:	1.5 h.
Product:	Colorless solid.
Yield:	60 %
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.58-7.28 (m,5H), 5.13-5.05 (m, 2H), 4.90 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 3.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.90 (ddq, *J* = 15.7 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.29-2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.74-1.53 (m, 8H), 1.29 (s, 3H)
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.4, 151.5, 136.4, 135.3, 132.2, 128.5 (2C), 127.5 (2C), 127.2, 123.2, 100.1, 82.7, 74.0, 50.8, 48.8, 39.3, 36.9, 25.6, 21.3, 20.9, 20.6, 17.7
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3031, 2973, 2926, 2859, 2251, 1724, 1656, 1497, 1442, 1368, 1238, 1171, 1052, 964, 905
MS (EI^+, m/z)	383 (M^+), 323, 308, 279, 264, 255, 240, 236, 227, 210
HRMS (EI^+, m/z) **:**	calculated: 383.2097 found: 383.2092

Chapitre 3 : Formations de dihydroquinoléines et d'indoles catalysées à l'or (I) :

The starting materials for catalysis were synthesized according to the synthetic routes described in the following scheme :



General procedure 3-A:

Condensation of N-methylaniline on diethylbromomalonate: To a solution of N-methyl aniline (2 eq.) in ethanol (1M) was added diethylbromalonate (1 eq.). The reaction was then heated up to reflux overnight. After the complete consumption of the diethyl malonate (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was dissolved in water and extracted with AcOEt (3x); then washed water (5x); dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford the pure malonate.

propargylation of monoalkylated diethyl malonates: To a solution of diethyl malonate (1 eq.) and propargyl bromide (3 eq.) in THF (0.25 M) was added portionwise NaH (2eq) at 0°C. The reaction was then heated up to relux overnight. After the complete consumption of the malonate (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with a

saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); washed with small amounts of water (5x); dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography generally afforded the pure monoalkylated malonate.

General procedure 3-B:

Condensation of aniline on diethylketomalonate[219]*:* To a solution of diethyl ketomalonate (1 eq.) in toluene (0.5 M) was added the aniline (1 eq.). The reaction was heated up to reflux in a Dean-Stark apparatus. After the complete consumption of the aniline (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was used in the next step without further purification.

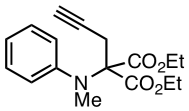
Alkylation of the imine[220]*:* To a solution of the crude imine (1.0 eq.) in THF (0.5 M.) at -78°C was added dropwise a solution of RMgBr (1.5 eq.). After the complete consumption of the immine (TLC), the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Then the mixture was extracted with ethyl acetate (3x), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting malonate was used in the next step without further purification.

propargylation of monoalkylated diethyl malonates: To a solution of diethyl malonate (1 eq.) and propargyl bromide (3 eq.) in THF (0.25 M) was added portionwise NaH (2eq) at 0°C. The reaction was then heated up to relux overnight. After the complete consumption of the malonate (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); washed with small amounts of water (5x); dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (generally afforded the pure monoalkylated malonate).

[219] Trost, B.M.; Marrs, C.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6637.

[220] Niwa, Y.; Takayama, K.; Shimizu, M., *Tetrahedron Lett.*. **2001**, *42*,5473.

2-(Methyl-phenyl-amino)-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester	**3.41**

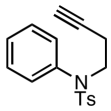


MF : $C_{17}H_{21}O_4N$

MW = 303.3 g/mol.

Procedure :	See the general procedure **3-B** starting with N-methyl aniline.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 93/7).
Product :	Yellow oil.
Yield :	40%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	168.8 (2C), 148.6, 128.8 (2C), 125.8 (2C), 124.7, 79.2, 73.9, 71.7, 61.8 (2C), 41.0, 26.5, 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3355, 2933, 2853, 1731, 1688, 1502, 1934, 1260, 1087.
MS (EI^+, m/z)	303 (M^+), 264, 228, 199, 190.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 303.1471. found: 303.1481.

***N*-But-3-ynyl-4-methyl-N-phenyl-benzenesulfonamide**	**3.44a**



MF : $C_{17}H_{17}O_2NS$

MW = 299.4 g/mol.

Procedure : To a solution of N-tosylaniline (1.5 eq.), the tosylate (448 mg, 1 eq) and KI (0.1 eq.) in DMF (0.5 M) was added K_2CO_3 (3 eq.). The mixture was heated to 90°C. After the complete consumption of the tosylate (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); washed with small amounts of water (5x); dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure.

Purification : flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 95/5)

Product : Yellow solid

Yield : 50%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 2.8 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

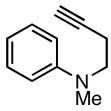
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 143.5, 138.9, 135.5, 129.5 (2C), 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.2, 127.7 (2 C), 80.5, 70.2, 49.8, 21.6, 19.3.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3313, 2983, 1600, 1506, 1361, 1264, 1168.

MS (EI^+, m/z): 299 (M^+), 260, 154.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 299.0980.
found: 299.0977.

But-3-ynyl-methyl-phenyl-amine	**3.44b**



MF: $C_{11}H_{13}N$

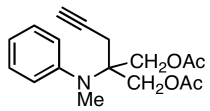
MW = 159.2 g/mol.

Procedure : To a solution of N-methylaniline (320 ul, 3 mmol, 1.5 eq.), the tosylate (448 mg, 2 mmol, 1 eq) and KI (33 mg, 0.2 mmol, 0.1 eq.) in DMF (4 ml) was added K_2CO_3 (818 mg, 6 mmol, 3 eq.). The mixture was heated to 90°C. After the complete

consumption of the tosylate (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); washed with small amounts of water (5x); dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure.

Purification :	flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 90/10)
Product :	Pale yellow oil.
Yield :	60 %
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.76-6.74 (m, 3H), 3.60 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.46 (td, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	148.4, 129.3 (2C), 116.6, 112.2 (2C), 82.2, 69.7, 51.8, 38.4, 16.4.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2977, 2929, 2853, 2254, 1716, 1449, 1392, 1366, 1311, 1260, 1163, 1019, 965, 926.
MS (EI^+, m/z)	159 (M^+),126, 120.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 159.1042. found: 159.1048.

Acetic acid 2-acetoxymethyl-2-(methyl-phenyl-amino)-pent-4-ynyl ester **3.44c**



MF : $C_{17}H_{21}O_4N$

MW = 303.4 g/mol.

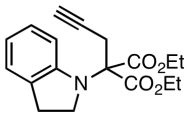
Procedure : To a solution of $LiAlH_4$ (6 eq.) in THF (10ml) at 0°C was added dropwise a solution of malonate **3.41** (1.0 eq.) in THF (0.2 M). The reaction was heated to reflux. After the complete consumption of the malonate (TLC). The reaction was quenched with an aqueous solution of Rochelle salts. The aqueous layer was extracted twice with Et_2O. The combined organics layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by Flash chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 60/40) to afford the desired compound in a 66% yield.

To a solution of previously prepared diol (1 eq.) in DCM were added sequentially Et_3N (8 eq.), Ac_20 (3 eq.) and DMAP (0.05

eq.). The reaction was monitored by TLC. Upon reaction completion (approx. 15 min.), the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organics layers were washed with water twice, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*.

Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/AcOEt: 90/10).
Product :	colorless oil.
Yield :	35 % over two steps.
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.29-7.25 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.6 (2C), 149.0, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 125.5, 79.9, 71.6, 64.5 (2C), 60.9, 38.0, 22.9, 21.0 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3312, 2962, 1749, 1493, 1226, 1045.
MS (EI^+, m/z)	303 (M^+), 264, 230, 188, 144
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 303.1471. found: 303.1475.

2-(2,3-Dihydro-indol-1-yl)-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester **3.52a**

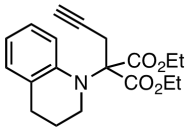


MF : $C_{18}H_{21}O_4N$

MW = 315.4 g/mol.

Procedure :	See the general procedure **3-A** starting with indoline.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 93/7).
Product :	Yellow oil.
Yield :	34%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	167.7 (2C), 148.6, 130.7, 126.4, 124.3, 119.1, 111.1, 78.4, 72.1, 71.2, 62.1 (2C), 50.5, 28.1 , 26.0 , 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2983, 1737, 1607, 1486, 1459, 1237, 1222, 1058.
MS (EI^+, m/z)	314 (M^+), 276, 239, 211, 167, 130.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 315.1471. found: 315.1485.

2-(3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester	**3.52b**



MF : $C_{18}H_{21}O_4N$

MW = 336.4 g/mol.

Procedure : See the general procedure **3-A** starting with 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline.

Purification : Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 93/7).

Product : Yellow oil.

Yield : 38%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.53(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.00 (tt, *J* = 6.6 Hz, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H).

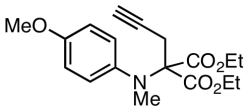
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 169.1 (2C), 144.8, 128.8, 128.6, 125.9, 118.8, 114.8, 79.2, 73.4, 71.6, 62.2 (2C), 47.3, 27.6, 25.8, 24.5, 14.0 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3314, 2940, 1740, 1495, 1299, 1230, 1197, 1053.

MS (EI^+, m/z): 329 (M^+), 290, 255, 182.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 329.1627.
found: 329.1623.

2-[(4-Methoxy-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester	**3.52c**



MF : $C_{18}H_{23}O_5N$

MW = 333.4 g/mol.

Procedure : See the general procedure **3-B** starting with p-anisidine.

Purification : Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 85/15).

Product : Yellow oil.

Yield : 28%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

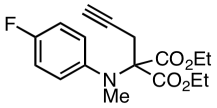
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 168.8 (2C), 157.6, 141.2, 128.8 (2C), 113.9 (2C), 79.3, 74.1, 71.7, 61.6 (2C), 55.4, 41.4, 26.5, 14.2 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3314, 2931, 1738, 1491, 1225, 1039.

MS (EI^+, m/z): 333 (M^+),297, 260, 232, 214, 190.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 333.1576.
found: 333.1555.

2-[(4-Fluoro-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester	**3.52d**

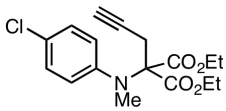


MF : $C_{17}H_{20}O_4NF$

MW = 321.3 g/mol.

Procedure :	See the general procedure **3-A** starting with 4-fluoro-N-methylaniline.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 93/7).
Product :	Yellow oil.
Yield :	50%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.27 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	168.6 (2C), 160.3 (d, *J* = 244.9 Hz), 144.5, 128.8 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 C), 115.4 (d, *J* = 22.1 Hz, 2C), 79.0, 73.9, 71.8, 61.8 (2C), 41.2, 26.5, 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2983, 1733, 1509, 1264, 1233, 1064.
MS (EI^+, m/z)	321 (M^+), 282, 249, 220.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 321.1376. found: 321.1380.

2-[(4-Chloro-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester	**3.52e**

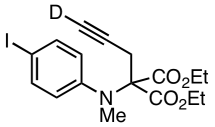


MF : $C_{17}H_{20}O_4NCl$

MW = 337.8 g/mol.

Procedure :	See the general procedure **3-A** starting with 4-chloroaniline.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 95/5).
Product :	Yellow oil.
Yield :	35%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	168.5 (2C), 147.4, 129.8, 128.8 (2C), 126.9 (2C), 78.9, 73.8, 71.9, 61.9 (2C), 40.8, 26.4, 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2983, 1735, 1488, 1229, 1190, 1064.
MS (EI^+, m/z)	337 (M^+),297, 263, 235, 225, 186.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 337.1081. found: 337.1070.

Deuterated 2-[(4-Iodo-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester **3.52f**



MF : $C_{17}H_{19}O_4NID$

MW = 430.2 g/mol.

Procedure : See the general procedure **3-A** starting with 4-iodoaniline.

Purification : Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 95/5).

Product : Yellow oil.

Yield : 44%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

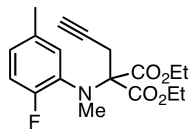
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 168.5 (2C), 148.6, 137.7 (2C), 126.9 (2C), 87.9, 78.4, 73.7, 72.3, 62.1 (2C), 40.7, 26.4, 14.1 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3314, 2983, 2601, 1736, 1492, 1229, 1062.

MS (EI^+, m/z): 430 (M^+),392, 357, 281, 231, 203.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 430.0500.
found: 430.0501.

2-[(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-methyl-amino]-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester **3.52g**



MF : $C_{18}H_{22}FO_4N$

MW = 335.4 g/mol.

Procedure : See the general procedure **3-A** starting with 4-iodoaniline.

Purification : Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 95/5).

Product : Yellow oil.

Yield : 11%

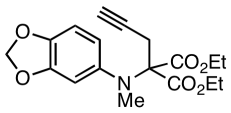
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.07 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 168.6 (2C), 158.6 (d, *J* = 245.6 Hz), 134.3, 133.6 (d, *J* = 1.7 Hz), 131.4 (d, *J* = 2.2 Hz), 127.8 (d, *J* = 7.8 Hz), 116.0 (d, *J* = 21.2 Hz), 79.0, 73.4, 71.6, 61.7 (2C), 40.1 (d, *J* = 3.4 Hz), 26.2, 20.6, 14.2 (2C).

MS (EI^+, m/z): 335 (M^+), 296, 262, 224, 188.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 335.1533.
found: 335.1534.

2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-methyl-amino)-2-prop-2-ynyl-malonic acid diethyl ester	**3.52h**



MF : $C_{18}H_{21}O_6N$

MW = 347.4 g/mol.

Procedure : See the general procedure **3-A** starting with 3,4-(methylenedioxy)aniline.

Purification : Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 80/20).

Product : Yellow oil.

Yield : 22%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 6.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

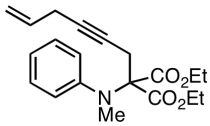
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 168.7 (2C), 147.6, 145.5, 142.5, 121.0, 108.9, 107.8, 101.3, 79.2, 74.1, 71.8, 61.7 (2C), 41.5, 26.5, 14.2 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3315, 2983, 1737, 1472, 1169.

MS (EI^+, m/z): 347 (M^+), 274, 228.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 347.1369.
found: 347.1371.

2-Hex-5-en-2-ynyl-2-(methyl-phenyl-amino)-malonic acid diethyl ester	**3.52i**



MF : $C_{20}H_{25}O_4N$

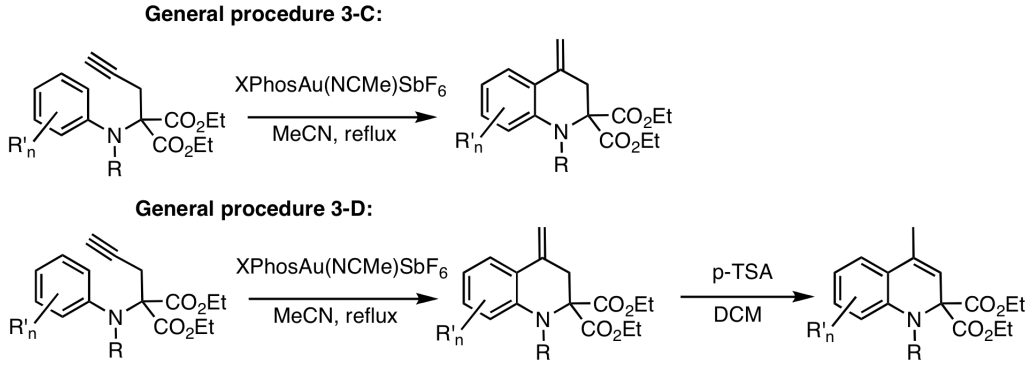
MW = 343.4 g/mol.

Procedure : To a solution of compound **3.48** (303 mg, 1.0 mmol, 1eq) in DMF (1ml) were added K_2CO_3 (386 mg, 2.8 mmol, 2.8 eq.), TBAB (48 mg, 0.15 mmol, 0.15 eq.) and CuI (19 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq) at room temperature. After 30 min, allyl bromide (860 ul, 10 mmol, 10 eq.) and NaI (120 mg, 0.8 mmol, 0.8 eq). The reaction mixture was stirred for 3 days. The reaction was quenched with water. Then the mixture was extracted with ethyl acetate (3x), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by Flash chromatography.

Purification : Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt : 93/7).

Product :	Yellow oil.
Yield :	23%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.25 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (dt, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.07 (tt, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.78 (ddt, *J* = 17.0 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.32 (ddd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.09 (dt, *J* = 10.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.0 (2C), 146.9, 132.8, 128.6 (2C), 125.5 (2C), 124.3, 115.9, 80.0, 77.5, 74.2, 61.7 (2C), 40.8, 26.9, 23.2, 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 1734, 1493, 1263, 1227, 1192, 1063
MS (EI^+, m/z)	343 (M^+), 263, 142, 218, 196, 164.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 343.1784. found: 343.1770.

The catalysis was performed using the procedure described in the following scheme :



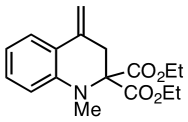
General Procedure 3-C for the catalysis :

To a solution of the propargyl derivative (0.1 mmol) in nitromethane (500 ul) was added the gold catalyst (0.01 eq.). After the complete consumption of the starting material, the mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was dissolved in CH_2Cl_2 and 5% of APTS was added to the solution. After the complete consumption of the methylene derivative, a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution was added to the mixture. The solution was extracted with AcOEt (3x); dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure to afford the pure dihydroquinoline derivative.

General Procedure 3-D for the catalysis :

To a solution of the propargyl derivative (0.1 mmol) in nitromethane (500 ul) was added the gold catalyst (0.01 eq.). After the complete consumption of the starting material, the mixture was concentrated under reduced pressure to afford the pure dihydroquinoline.

1,4-Dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.42**

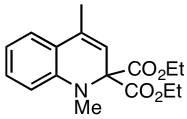


MF : $C_{17}H_{21}O_4N$

MW = 303.3 g/mol.

Procedure :	See the general procedure **3-D** on a 5 mmol scale.
Purification :	Extraction with AcOEt.
Reaction Time :	3 h. at 100°C.
Product:	Dark solid.
Yield:	99%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.43 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.32-4.22 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.8 (2C), 143.9, 136.4, 129.7, 124.4, 121.1, 117.5, 112.3, 108.8, 73.3, 62.0 (2C), 38.4, 37.1, 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 1740, 1604, 1482, 1265, 1227, 1054.
MS (EI^+, m/z)	303 (M^+), 264, 229, 202, 157.
HRMS (EI^+, m/z):	calculated: 303.1471. found: 303.1472.

1-Methyl-4-methylene-3,4-dihydro-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.43**

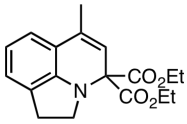


MF: $C_{17}H_{21}O_4N$

MW = 303.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-C**.
Purification :	Extraction with AcOEt.
Reaction Time :	1.5 h. at 100°C (cyclisation), then 1h at RT (isomerization).
Product:	Brown solid.
Yield:	92%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.23 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.61 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.4 (2C), 143.1, 132.2, 129.6, 123.9, 120.9, 117.4, 116.9, 110.5, 73.9, 62.0, 35.9, 18.8, 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2982, 1737, 1604, 1482, 1227, 1056, 1039.
MS (EI^+, m/z)	303 (M^+), 230, 184.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 303.1471. found: 303.1475.

6-Methyl-1,2-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-4,4-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.54a**

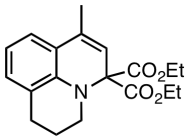


MF: $C_{18}H_{21}O_4N$

MW = 315.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-C.**
Purification :	Extraction with AcOEt.
Reaction Time :	18 h. at 100°C (cyclisation), then 1h at RT (isomerization).
Product:	Brown oil.
Yield:	99%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 4H), 3.80 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	167.8 (2C), 146.4, 133.2, 125.8, 124.8, 122.4, 120.8, 117.8, 115.3, 71.3, 61.7 (2C), 49.4, 28.1, 17.6, 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2962, 1739, 1460, 1238, 1031.
MS (EI^+, m/z)	315 (M^+), 302, 242, 214.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 315.1471. found: 315.1469.

1-Methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-3,3-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.54b**

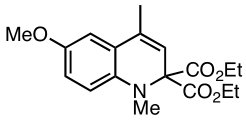


MF: $C_{18}H_{21}O_4N$

MW = 336.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-C.**
Purification :	Extraction with AcOEt.
Reaction Time :	30 min. at 100°C (cyclisation), then 1h at RT (isomerization).
Product:	Brown solid.
Yield:	95%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 3.39 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.3 (2C), 139.1, 132.3, 129.9, 122.4, 121.6, 120.1, 116.6, 116.1, 73.6, 62.0 (2C), 47.1, 27.9, 21.4, 19.2, 14.2 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2982, 2939, 1737, 1475, 1446, 1239.
MS (EI^+, m/z)	329 (M^+), 257, 229, 210, 183.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 329.1627. found: 329.1631.

6-Methoxy-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.54c**

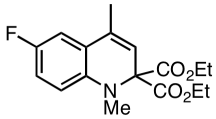


MF: $C_{18}H_{23}O_5N$

MW = 333.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-C**.
Purification :	Extraction with AcOEt.
Reaction Time :	50 min. at 100°C (cyclisation), then 1h at RT (isomerization).
Product:	Brown solid.
Yield:	95%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.79-6.76 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.5 (2C), 151.9, 137.6, 132.1, 122.4, 118.4, 114.1, 111.4, 110.9, 73.7, 61.9 (2C), 55.9, 35.9, 18.8, 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 1738, 1492, 1264, 1225, 1039.
MS (EI^+, m/z)	333 (M^+), 261, 231; 189.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 333.1576. found: 333.1581.

6-Fluoro-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.54d**

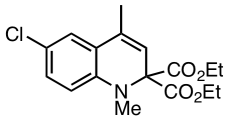


MF: $C_{17}H_{20}O_4NF$

MW = 321.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-C**.
Purification :	Extraction with AcOEt.
Reaction Time :	18 h. at 100°C (cyclisation), then 1h at RT (isomerization).
Product:	Brown solid.
Yield:	84%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.91-6.84 (m, 2H), 6.57 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.3 (2C), 155.9 (d, *J* = 234.8 Hz), 139.5, 131.6, 122.3 (d, *J* = 7.3 Hz), 118.8, 115.3 (d, *J* = 21.4 Hz), 111.3 (d, *J* = 7.5 Hz), 110.7 (d, *J* = 23.7 Hz), 73.7, 62.1 (2C), 36.1, 18.7, 14.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2982, 1738, 1495, 1223, 1048.
MS (EI^+, m/z)	321 (M^+), 230, 202.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 321.1376. found: 321.1363.

6-Chloro-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.54e**

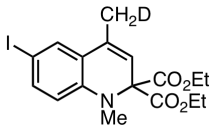


MF: $C_{17}H_{20}O_4NCl$

MW = 337.8 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-C**.
Purification :	Extraction with AcOEt.
Reaction Time :	7 h. at 100°C (cyclisation), then 1h at RT (isomerization).
Product:	Brown solid.
Yield:	85%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.12 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	168.0 (2C), 140.7, 130.4, 127.9, 122.7, 121.5, 121.4, 117.2, 110.8, 72.7, 61.1 (2C), 35.0, 17.7, 13.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 1738, 1491, 1264, 1225.
MS (EI^+, m/z)	337 (M^+), 264, 235.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 337.1081. found: 337.1095.

Deuterated 6-Iodo-1,4-dimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.54f**

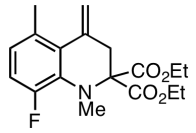


MF: $C_{17}H_{19}O_4NID$

MW = 430.2 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-C**.
Purification :	Extraction with AcOEt.
Reaction Time :	40 min. at 100°C (cyclisation), then 18h at 40°C (isomerization).
Product:	Brown solid.
Yield:	97%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.43 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.04 (bs, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.9 (2C), 144.7, 139.9, 134.2, 133.1, 125.2, 119.8, 114.9, 80.8, 75.6, 64.1 (2C), 37.9, 20.6-20.2 (m), 16.0 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 1738, 1488, 1223, 1037.
MS (EI^+, m/z)	430 (M^+), 357, 328, 230, 202.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 430.0500. found: 430.0492.

8-Fluoro-1,4,5-trimethyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.53g**



MF: $C_{18}H_{22}FO_4N$

MW = 335.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **3-D**.

Purification : Extraction with AcOEt.

Reaction Time : 1.5 h. at 100°C (cyclisation).

Product: Brown solid.

Yield: 85%

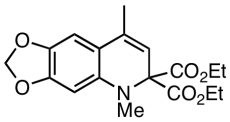
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 6.87 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 168.4 (2C), 149.8 (d, *J* = 240.8 Hz), 135.1 (d, *J* = 3.1 Hz), 132.9 (d, *J* = 6.7 Hz), 128.8 (d, *J* = 2.9 Hz), 126.2 (d, *J* = 3.2 Hz), 120.5 (d, *J* = 7.9 Hz), 114.9 (d, *J* = 22.1 Hz), 114.8, 72.8, 60.9 (2C), 40.6, 38.9 (d, *J* = 13.7 Hz), 20.2, 13.1 (2C).

MS (EI^+, m/z): 335 (M^+), 263, 234, 189.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 335.1533.
found: 335.1535.

5-Methyl-8-methylene-7,8-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoline-6,6-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.54h**



MF: $C_{18}H_{21}O_6N$

MW = 347.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **3-D**.

Purification : Extraction with AcOEt.

Reaction Time : 20 min. at 100°C (cyclisation), fully isomerized.

Product: White Solid.

Yield: 53%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 6.69 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

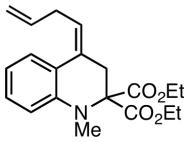
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 168.7 (2C), 147.5, 138.5, 138.4, 131.0, 113.9, 113.5, 103.5, 99.8, 93.0, 72.9, 60.9 (2C), 35.4, 18.1, 13.1 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2939, 1737, 1482, 1145.

MS (EI^+, m/z): 347 (M^+), 274, 228.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 347.1369.
found: 347.1371.

2-Hex-5-en-2-ynyl-2-(methyl-phenyl-amino)-malonic acid diethyl ester	**3.53i**



MF: $C_{20}H_{25}O_4N$

MW = 343.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **3-D**.

Purification : Extraction with AcOEt.

Reaction Time : 6 h. at 100°C.

Product: Dark green oil.

Yield: 82%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.23-7.18 (m, 2H), 6.74-6.70 (m, 2H), 5.88 (ddt, *J* = 16.3 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.04 (dt, *J* = 10.2 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.32-4.19 (m, 4H), 3.09 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

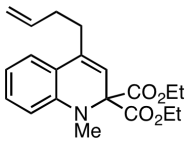
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.0 (2C), 144.4, 137.0, 129.0, 129.0, 127.3, 125.2, 121.3, 116.5, 115.3, 111.6, 74.2, 62.0 (2C), 39.8, 36.6, 33.2, 14.2 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2983, 1738, 1228, 1095.

MS (EI^+, m/z): 343 (M^+), 286, 270, 245.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 343.1784.
found: 343.1801.

4-But-3-enyl-1-methyl-1H-quinoline-2,2-dicarboxylic acid diethyl ester	**3.54i**



MF: $C_{20}H_{25}O_4N$

MW = 343.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **3-C**.

Purification : Extraction with AcOEt.

Reaction Time : 6 h. at 100°C (cyclisation), then 18h at 40°C (isomerization).

Product: Dark green oil.

Yield: 82%

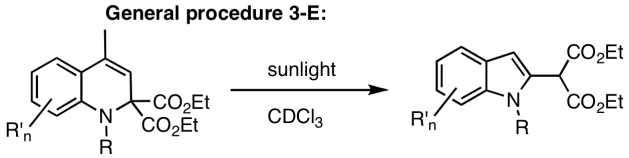
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.21-7.15 (m, 2H), 6.73 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.08 (ddd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 3.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.00 (ddd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 3.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.29-4.24 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 169.8 (2C), 143.4, 137.9, 135.2, 129.6, 123.5, 119.9, 117.5, 116.7, 115.0, 111.0, 73.8, 62.1 (2C), 36.0, 32.2, 31.2, 14.2 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2983, 1737, 1264, 1227.

MS (EI^+, m/z)	343 (M^+), 302, 271, 241.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 343.1784. found: 343.1771.

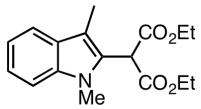
The indole synthesis was performed using the procedure described in the following scheme :



General procedure 3-E for the isomerisation into indoles :

A solution of 0.1 mmol of dihydroquinoline in 500 ul of $CDCl_3$ in an NMR tube was left under the sunlight until the complete consumption of the dihydroquinoline. the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting crude material was purified by Flash Chromatography to afford the pure indole.

2-(1,3-Dimethyl-1*H*-indol-2-yl)-malonic acid diethyl ester	**3.45**

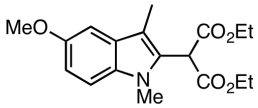


MF: $C_{17}H_{21}O_4N$

MW = 303.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-E**.
Purification :	Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt: 9/1).
Reaction Time :	4 days.
Product:	Pale oil.
Yield:	85%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.4 (2C), 137.4, 127.8, 127.0, 122.2, 119.0 (2C), 110.9, 109.2, 62.1 (2C), 49.6, 30.9, 14.1 (2C), 9.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 1739, 1472, 1206, 1146.
MS (EI^+, m/z)	303 (M^+), 228, 184.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 303.1471. found: 303.1468.

2-(5-Methoxy-1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-yl)-malonic acid diethyl ester	**3.61c**

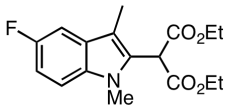


MF: $C_{18}H_{23}O_5N$

MW = 333.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-E.**
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt: 8/2).
Reaction Time :	4 weeks.
Product:	Dark solid.
Yield:	88%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	167.4 (2C), 153.9, 132.8, 128.0, 127.6, 112.4, 110.4, 110.0, 100.8, 62.1 (2C), 56.0, 49.7, 31.1, 14.1 (2C), 9.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2984, 2939, 1739, 1490, 1299, 1145.
MS (EI^+, m/z)	333 (M^+), 260, 215.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 333.1576. found: 333.1571.

2-(5-Fluoro-1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-yl)-malonic acid diethyl ester	**3.61d**

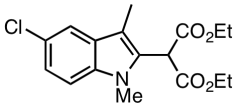


MF: $C_{17}H_{20}O_4NF$

MW = 321.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-E**.
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt: 9/1).
Reaction Time :	7 days.
Product:	Colorless oil.
Yield:	92%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.26-7.22 (m, 2H), 7.02 (td, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.85-4.27 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	167.2 (2C), 157.7 (d, *J* = 157.7 Hz), 134.0, 128.7, 128.0 (d, *J* = 10.0 Hz), 110.8 (d, *J* = 5.2 Hz), 110.5 (d, *J* = 26.3 Hz), 109.8 (d, *J* = 9.8 Hz), 103.8 (d, *J* = 23.2 Hz), 62.2 (2C), 49.7, 31.2, 14.1 (2C), 9.0 (C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2984, 1739, 1488, 1156.
MS (EI^+, m/z)	321 (M^+), 275, 248, 220, 201.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 321.1376. found: 321.1394.

2-(5-Chloro-1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-yl)-malonic acid diethyl ester	**3.61e**

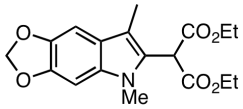


MF: $C_{17}H_{20}O_4NCl$

MW = 337.8 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-E**.
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt: 9/1).
Reaction Time :	4 weeks.
Product:	Yellow oil.
Yield:	67%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	167.2 (2C), 135.8, 128.8, 128.5, 124.8, 122.4, 118.5, 110.6, 110.3, 62.3 (2C), 49.6, 31.2, 14.1 (2C), 9.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 1740, 1475, 1308, 1146.
MS (EI^+, m/z)	337 (M^+), 263, 216, 176.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 337.1081. found: 337.1086.

Diethyl 2-(5,7-dimethyl-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]indol-6-yl)malonic acid ester	**3.61h**



MF: $C_{18}H_{21}O_6N$

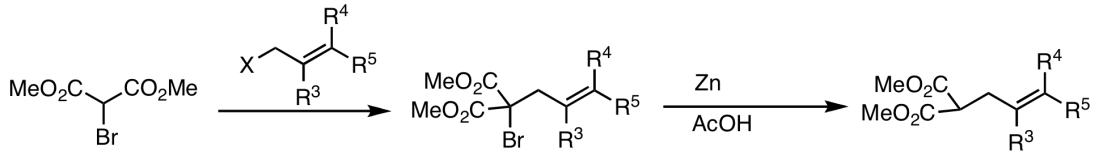
MW = 347.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **3-E**.
Purification:	Flash column chromatography (silica gel, PE/ AcOEt: 80/20).
Reaction Time :	3 weeks.
Product:	White Solid.
Yield:	88%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	6.92 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	166.6 (2C), 144.2, 141.5, 131.7, 124.4, 120.6, 109.9, 99.5, 96.6, 89.3, 61.1 (2C), 48.6, 30.2, 13.1 (2C), 8.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2984, 1737, 1472, 1043.
MS (EI^+, m/z)	347 (M^+), 274, 246, 228, 202.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 347.1369. found: 347.1374.

Chapitre 6 : Cycloaddition formelle [2+2] de 1,8-énynes par catalyse à l'or(I) :

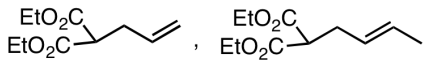
The startings are prepared from two distincts parts, the allyl malonate, and the bromopentenyne derivative. First the allyl malonate moiety is synthesized following the general procedure **4-A** and **4-B**, then the enyne moiety is synthesized followig the procedures **4-C** to **4-J** and finally the allyl malonate derivative is allylated with the enyne moiety following the procedure **4-K:**

General procedure 6-A:

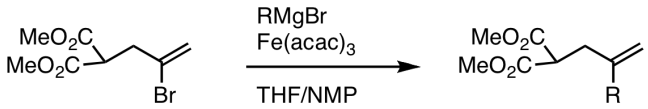


Allyl derivatives : cinnamyl chloride, prenyl bromide, geranyl bromide, 2,3-Dibromopropene

Commercially available malonate :

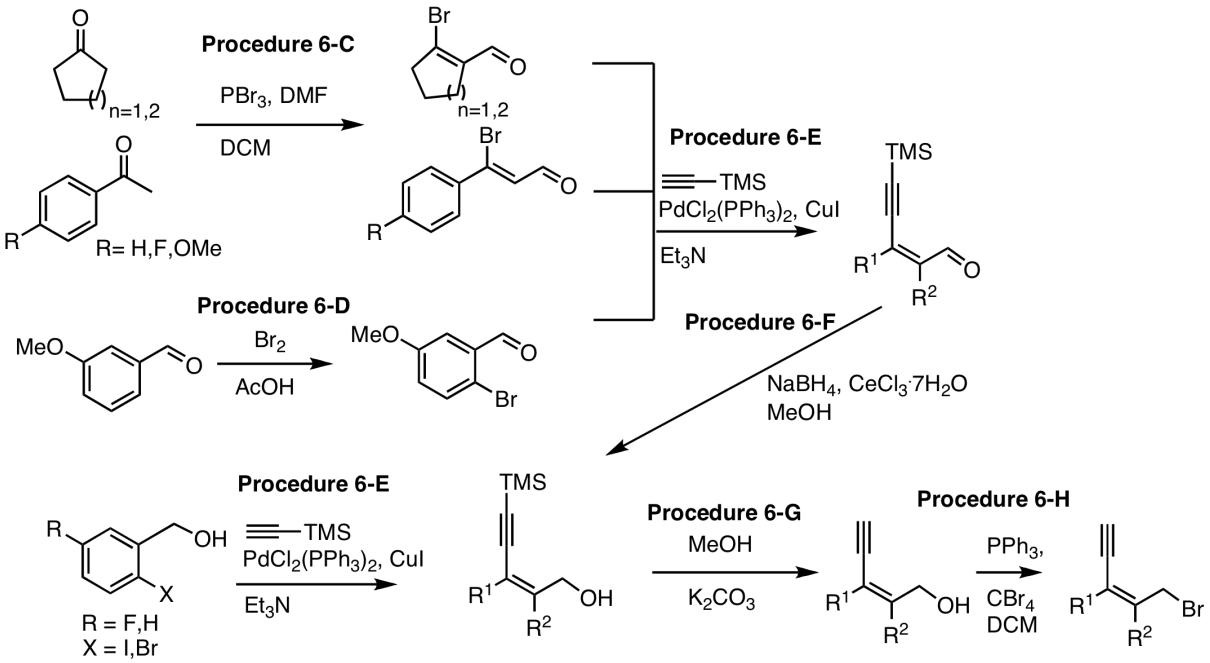


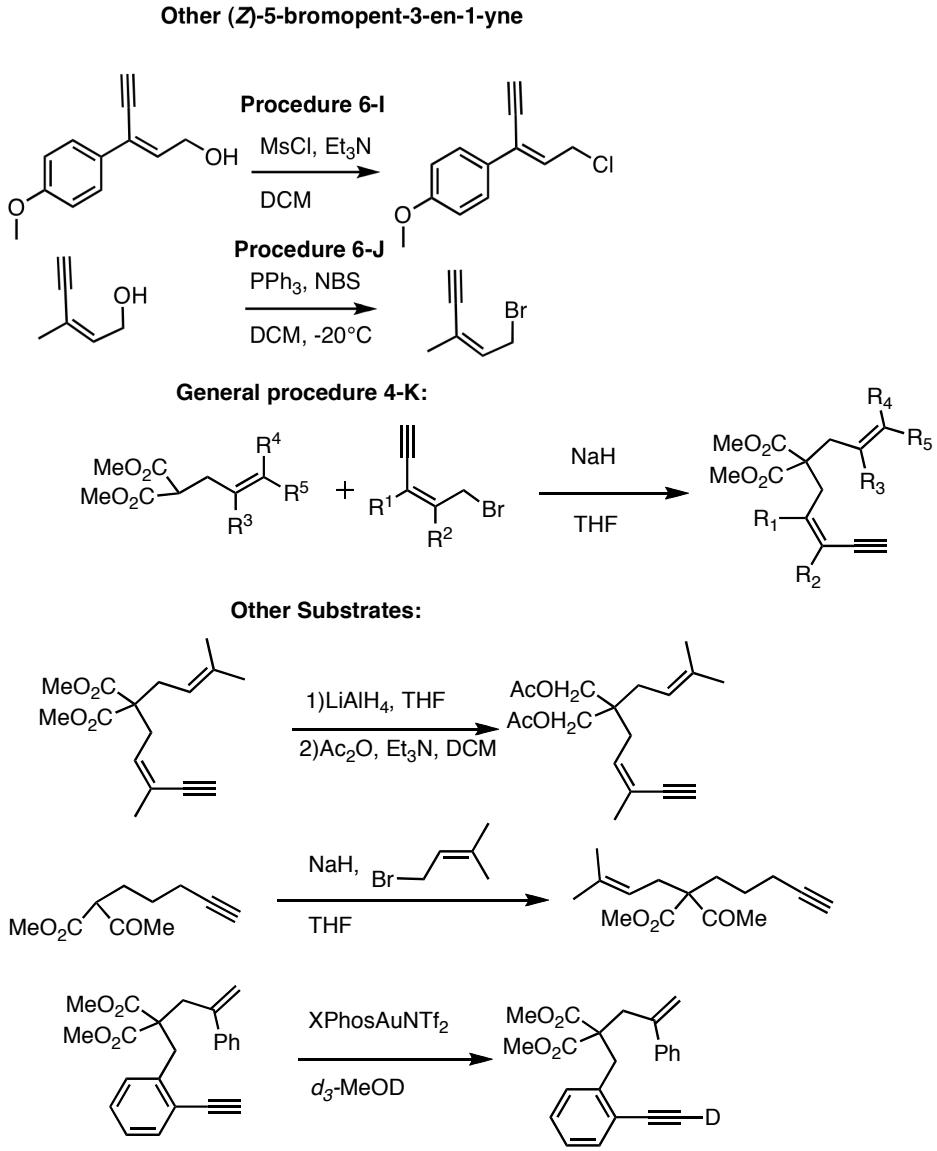
General procedure 6-B:



R = Ph, i-Pr, Et, Me

Synthesis of (*Z*)-5-bromopent-3-en-1-yne derivatives





General Procedure 4-A : Preparation of the allyl malonate derivative

allylation of dimethylbomomalonate: To a solution of dimethyl bromomalonate (1.0 eq.) in DMF (1 M) was added sequentially K_2CO_3 (2.0 eq.), and the allyl derivative (1.2 eq.) at 0°C. The reaction was then stirred at RT, and monitored by TLC. Upon reaction completion, the reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); washed with small amounts of water (5x); dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by flash column chromatography: (Silica gel, PE/AcOEt : 95/5) to afford the pure allyl bromomalonate.

Debromination of allyl bromomalonate: To a solution of the allyl bromomalonate (1.0 eq.) in AcOH was added Zn (2.0 eq.). Upon reaction completion (TLC), the reaction was filtered on

Celite with AcOEt, then washed three times with water. The organic layer was separated and the aqueous layer rextracted twice with AcOEt. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O) of the residue afforded the desired allyl malonate derivative.

General procedure 4-B, Kumada type coupling between a vinyl bromide and a Grignard reagent : To a solution of dimethyl 2-(2-bromoallyl)malonate (1.0 eq.) and $Fe(acac)_3$ (0.001 eq.) in THF (0.5M) and NMP (10.0 eq). The resulting solution was cooled down at 0°C under Argon and solution of the corresponding grignard reagent (1.0M in THF, 3.0 eq.) was added dropwise to the reaction. Upon reaction completion, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organics layers were washed twice with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O : 95/5) of the residue afforded the desired product.

Procedure 4-C, Bromoformylation of cyclic ketones and acetophenone derivatives :

To a solution of DMF (3.3 éq.) in CH_2Cl_2 (1M) at 0°C was added PBr_3 (3.0 éq.). After 1h., a solution of the ketone (1.0 éq.) in CH_2Cl_2 (1M) was added. Upon reaction completion (TCL), the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Na_2CO_3, and the aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt. The combined organics layers were washed twice with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O) of the residue afforded the desired product.

Procedure 4-D, Bromination of meta-anisaldehyde : To a solution of *meta*-anisaldeyde (1.0 eq.) in AcOH (0.1 M.) was added dropwise bromine (1.2 eq.). Upon reaction reaction completion, water (0.1 M) was added to mixture and the expected product crystallizes. The precipitate was filtered washed with and washed with water. The resulting white cristals ares the desired product.

Procedure 4-E, Sonogashira cross-coupling : To a solution of the vinyl bromide or iodide (1.0 eq.) in triethylamine (0.5 M.) was added CuI (0.04 eq.) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.02 eq) under Ar. After 5 min., the alkyne (1.2 eq.) was added. Upon reaction completation, the mixture was filtered on a silica pad (CH_2Cl_2), the crude mixture was concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O) of the residue afforded the desired product.

Procedure 4-F, reduction of an aldehyde : To a solution of the aldehyde (1.0 eq.) and $CeCl_3$ (1.0 eq. if needed) in MeOH (0.1 M.) at 0°C was added $NaBH_4$ (1.1 eq.). Upon reaction completion, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organics layers were washed twice with water, once with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O) of the residue afforded the desired product.

Procedure 4-G, Terminal alkyne synthesis : To a solution of the silylated alkyne (1.0 éq.) in MeOH (0.3 M.) was added K_2CO_3 (0.3 eq.). Upon reaction completion, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl, the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organics layers were washed twice with water, once with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O) of the residue afforded the desired product.

Procedure 4-H, Appel reaction : To a solution of the allylic alcohol (1.0 eq.) in CH_2Cl_2 at 0°C were slowly added PPh_3 (1.5 eq.) and CBr_4 (1.25 eq.). Upon reaction completion, PE is added to the solution mixture. The mixture is then filtered on Celite (PE) and concentrated *in vacuo*. The residue is washed with PE, filtered on Celite (PE) and concentrated *in vacuo.* The resulting crude is purified by flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O) of the residue to afford the desired product.

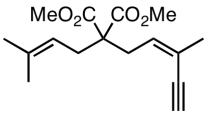
Procedure 4-I, Chlorination of benzylic alcohol : To a solution of the benzylic alcohol (1.0 eq.) and Et_3N (1.5 eq.) in CH_2Cl_2 (0.5 M) at 0°C was slowly added MsCl (1.05 eq.). Upon reaction completion, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The organic layers were washed twice with water, once with a 1N HCl aqueous solution, with brine and concentrated *in vacuo*. The resulting crude material was directly used in next step.

Procedure 4-J, Bromination of allylic alcohol :

To a solution of the allylic alcohol (1.0 eq.) in CH_2Cl_2 at -20°C were slowly added PPh_3 (1.5 eq.) and NBS (1.25 eq.). Upon reaction completion, PE is added to the solution mixture. The mixture is then filtered on Celite (PE) and concentrated *in vacuo*. The residue is washed with PE, filtered on Celite (PE) and concentrated *in vacuo.* The resulting crude is purified by flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O) of the residue to afford the desired product.

Procedure 4-K, alkylation of monosubstituted malonates : To a solution of the monosubstituted malonate (1.0 équiv.) in THF (0.5 M) under Argon was added NaH (1.5 equiv.). Once the evolution of H_2 has ceased, a solution of the brominated compound (1.3 equiv.) in THF (1M) was added dropwise. The reaction was followed by TLC. Upon reaction completion, the mixture was quenched by an aqueous saturated solution of NH_4Cl and diluted with Et_2O. The organic layer was separated and the aqueous layer rextracted once with Et_2O. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O) of the residue afforded the desired product.

2-(3-Methyl-but-2-enyl)-2-((Z)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyl)-malonic acid dimethyl ester	**4.34**

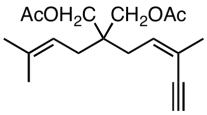


MF: $C_{16}H_{22}O_4$

MW = 278.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-K.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Product:	Yellow solid.
Yield :	91%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.52 (t, 7.5 Hz, 1H), 4.92 (tq, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 6H), 3.09 (s, 1H), 2.73 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 0.9 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.6 (2C), 136.0, 133.2, 120.9, 117.8, 82.6, 81.4, 57.8, 52.5 (2C), 33.9, 31.6, 26.0, 23.2, 17.8.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2951, 1738, 1439, 1286, 1223, 1062.
MS (EI^+, m/z)	278 (MH^+), 218.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 278.1518. found: 278.1497.

Acetic acid (Z)-2-acetoxymethyl-5-methyl-2-(3-methyl-but-2-enyl)-hept-4-en-6-ynyl ester	**4.38a**



MF: $C_{16}H_{26}O_4$

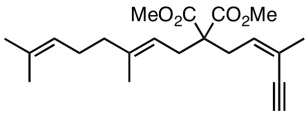
MW = 306.4 g/mol.

Procedure: To a solution of the malonate **4.34** in Et_2O at 0°C was added $LiAlH_4$. The reaction was monitored by TLC. Upon reaction completion (approx. 30 min), the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Na_2SO_3. The aqueous layer were was extracted twice with Et_2O. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/Et_2O : 6/4) of the residue afforded the desired diol in 34 % yield.

To a solution of previously prepared diol (1 equiv.) in DCM were added sequentially Et_3N (4 equiv.), Ac_20 (3 equiv.) and DMAP (0.05 equiv.). The reaction was monitored by TLC. Upon reaction completion (approx. 15 min), the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organics layers were washed with water twice, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*.

Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 6/4).
Product:	Yellow oil.
Yield :	29% (over two steps).
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1. 60 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.9 (2C), 135.2, 133.3, 120.3, 118.0, 82.8, 81.1, 66.1, 41.3, 33.2, 30.5, 26.1, 23.3, 21.0 (2C), 17.8.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2922, 1744, 1445, 1368, 1232, 1037.
MS (EI^+, m/z)	247 (M^+, -OAc), 204, 186.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 247.1698. found: 247.1689 (-OAc).

2-((E)-3,7-Dimethyl-octa-2,6-dienyl)-2-((Z)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyl)-malonic acid dimethyl ester	**4.38b**



MF: $C_{21}H_{30}O_4$

MW = 346.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: Yellow oil.

Yield : 93%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.61 (t, 7.2 Hz, 1H), 5.08-5.00 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.10 (s, 1H), 2.87 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.8 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

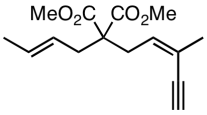
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.6 (2C), 139.4, 132.9, 131.5, 124.1, 120.7, 117.6, 82.5, 81.3, 57.7, 52.4 (2C), 40.0, 33.7, 31.4, 26.6, 25.7, 23.2, 17.7, 16.1.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3310, 2951, 2922, 1737, 1439, 1285, 1222, 1170, 1060.

MS (EI^+, m/z): 346 (M^+).

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 346.2144.
found: 346.2136

2-((E)-But-2-enyl)-2-((Z)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyl)-malonic acid dimethyl ester	**4.38d**



MF: $C_{15}H_{20}O_4$

MW = 264.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: Yellow oil.

Yield : 48%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.63-5.48 (m, 2H), 5.26-5.34 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.12 (s, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H).

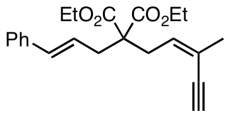
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.3 (2C), 132.7, 130.0, 124.5, 120.8, 82.5, 81.3, 57.8, 52.3 (2C), 36.2, 33.7, 23.2, 18.1.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3310, 2954, 1738, 1438, 1281, 1217.

MS (EI^+, m/z): 264 (M^+), 211, 177.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 264.1362.
found: 264.1352.

2-((Z)-3-Methyl-pent-2-en-4-ynyl)-2-((E)-3-phenyl-allyl)-malonic acid diethyl ester	**4.38e**



MF: $C_{22}H_{26}O_4$

MW = 354.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: Yellow oil.

Yield : 63%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.33-7.27 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.14 (dt, *J* = 15.7 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.67-5.65 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.79 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

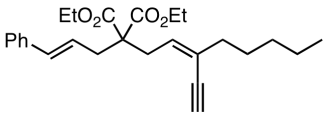
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.8 (2C), 137.3, 134.0, 132.8, 128.5 (2C), 127.3 (2C), 126.3, 124.1, 121.0, 82.7, 81.7, 61.4 (2C), 57.8, 36.6, 34.0, 23.2, 14.2 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3310, 2981, 1733, 1442, 1281, 1215.

MS (EI^+, m/z): 354 (M^+).

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 354.1831.
found: 354.1812.

2-((Z)-3-Ethynyl-oct-2-enyl)-2-((E)-3-phenyl-allyl)-malonic acid diethyl ester	**4.38f**



MF: $C_{26}H_{34}O_4$

MW = 410.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: Yellow oil.

Yield : 52%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.33-7.28 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.44 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.13 (dt, *J* = 15.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 0.9 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

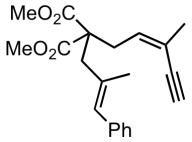
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.8 (2C), 137.3, 134.0, 132.2, 128.5 (2C), 127.3 (2C), 126.3, 126.3, 124.2, 82.2, 82.0, 61.4 (2C), 57.8, 37.2, 36.6, 33.9, 31.1, 28.0, 22.5, 14.2, 14.1 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3309, 2931, 1733, 1443, 1280, 1214, 1097, 1036.

MS (EI^+, m/z): 410 (M^+), 336, 280, 263, 247, 229, 207.

HRMS (EI^+, m/z) calculated: 410.2457.
found: 410.2454.

2-((Z)-3-Methyl-pent-2-en-4-ynyl)-2-((E)-2-methyl-3-phenyl-allyl)-malonic acid dimethyl ester **4.38g**



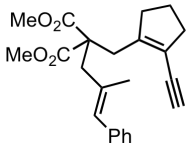
MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Product: Yellow oil.
Yield : 52%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.34-7.30 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.08 (s, 1H), 3.00 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 171.6 (2C), 137.8, 133.3, 132.7, 130.5 (2C), 129.0 (2C), 128.0, 126.3, 120.7, 82.4, 81.6, 57.7, 52.4 (2C), 43.9, 34.3, 23.2, 18.6.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 3310, 2952, 1738, 1439, 1217, 1066.
MS (EI^+, m/z) 340 (M^+), 280, 265, 211.
HRMS (EI^+, m/z) calculated: 340.1675.
found: 340.1681.

2-(2-Ethynyl-cyclopent-1-enylmethyl)-2-((E)-2-methyl-3-phenyl-allyl)-malonic acid dimethyl ester **4.38h**



MF: $C_{23}H_{26}O_4$

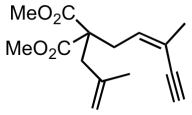
MW = 366.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Product: Yellow oil.
Yield: 80%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.33-7.29 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (tt, *J* = 7.4 Hz, 7.2 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 171.3 (2C), 147.7, 137.6, 133.5, 129.9 (2C), 128.6 (2C), 127.6, 125.9, 121.8, 81.7, 80.0, 57.6, 52.1 (2C), 44.7, 35.9, 35.4, 34.9, 22.6, 18.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 3310, 2951, 1737, 1439, 1206, 1174, 1077.
MS (EI^+, m/z) 366 (M^+), 306, 291, 275, 247, 229, 215.

HRMS (EI$^+$, m/z)	calculated: 366.1831. found: 366.1822.

2-(2-Methyl-allyl)-2-((Z)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyl)-malonic acid dimethyl ester **4.38i**

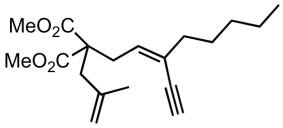


MF: $C_{15}H_{20}O_4$

MW = 264.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-K.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Product:	Colorless oil.
Yield:	70%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.10 (s, 1H), 2.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.6 (2C), 140.4, 132.8, 120.7, 115.9, 82.4, 81.5, 57.3, 52.5 (2C), 40.7, 34.0, 23.3.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2952, 1739, 1440, 1281, 1214, 1063.
MS (EI$^+$, m/z)	264 (M$^+$), 233, 205.
HRMS (EI$^+$, m/z)	calculated: 264.1362. found: 264.1353.

2-((Z)-3-Ethynyl-oct-2-enyl)-2-(2-methyl-allyl)-malonic acid dimethyl ester **4.38j**



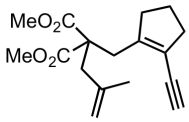
MF: $C_{19}H_{28}O_4$

MW = 320.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-K.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Product:	Colorless oil.
Yield:	85%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 4.75 (bs, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.11 (s, 1H), 2.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.49 (dt, *J* = 14.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.36-1.21 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.4 (2C), 140.2, 132.1, 125.9, 115.7, 81.9, 81.6, 57.2, 52.3 (2C), 40.6, 37.0, 33.7, 30.9, 27.9, 23.1, 22.3, 13.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2952, 1739, 1439, 1279, 1208, 1081.
MS (EI$^+$, m/z)	320 (M$^+$), 261, 233, 201, 189.
HRMS (EI$^+$, m/z)	calculated: 320.1988.

found: 320.1997.

2-(2-Ethynyl-cyclopent-1-enylmethyl)-2-(2-methyl-allyl)-malonic acid dimethyl ester	**4.38k**



MF: $C_{17}H_{22}O_4$

MW = 290.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Product: White solid.

Yield: 99%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 4.86 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.14 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.83 (tt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H).

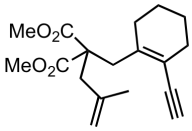
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.6 (2C), 148.1, 140.7, 122.1, 115.4, 81.9, 80.3, 57.5, 52.3 (2C), 41.8, 36.2, 35.8, 43.8, 23.5, 22.9.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3310, 2951, 1737, 1439, 1202, 1079.

MS (EI^+, m/z): 290 (M^+), 230, 203.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 290.1518.
found: 290.1514.

2-(2-Ethynyl-cyclohex-1-enylmethyl)-2-(2-methyl-allyl)-malonic acid dimethyl ester	**4.38l**



MF: $C_{18}H_{24}O_4$

MW = 304.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: White solid.

Yield: 86%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 4.84-4.83 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.17-2.16 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 4H).

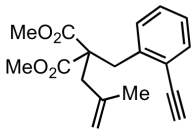
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.7 (2C), 142.7, 141.2, 118.2, 115.2, 84.0, 79.9, 58.0, 52.2 (2C), 42.9, 40.8, 30.5, 29.6, 23.5, 22.4, 22.1.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3311, 2941, 1737, 1438, 1228, 1198, 1096.

MS (EI^+, m/z): 304 (M^+), 244, 229, 185.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 304.1675.
found: 304.1670.

2-(2-Ethynyl-benzyl)-2-(2-methyl-allyl)-malonic acid dimethyl ester	**4.38m**

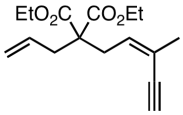


MF: $C_{18}H_{20}O_4$

MW = 300.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-K.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Product:	White solid.
Yield:	83%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J= 4.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.72 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.5 (2C), 141.2, 139.3, 133.0, 130.0, 128.6, 126.7, 123.2, 114.6, 82.3, 81.1, 58.5, 52.4 (2C), 41.6, 37.0, 23.8.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2951, 1737, 1440, 1247, 1204, 1100, 1071.
MS (EI^+, m/z)	300 (M^+), 268, 240, 225, 209.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 300.1362. found: 300.1357.

2-Allyl-2-((Z)-3-methyl-pent-2-en-4-ynyl)-malonic acid diethyl ester	**4.38q**

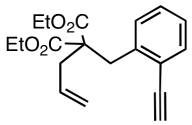


MF: $C_{16}H_{22}O_4$

MW = 278.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-K.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Product:	Yellow oil.
Yield:	96%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.73 (ddt, *J* = 17.4 Hz, 10.1 Hz, 7.4 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.14-5.18 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.88 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.9 Hz, 2H), 2.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.86 (d, *J* = 1.2Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.8 (2C), 132.8, 132.5, 120.8, 119.1, 82.6, 81.5, 61.4 (2C), 57.5, 37.4, 33.8, 23.3, 14.2 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2981, 1734, 1441, 1286, 1218, 1051.
MS (EI^+, m/z)	278 (M^+), 237, 204, 191.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 278.1518. found: 278.1509.

2-Allyl-2-(2-ethynyl-benzyl)-malonic acid diethyl ester	**4.38r**



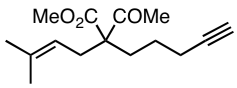
MF: $C_{19}H_{22}O_4$

MW = 314.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Product: Yellow oil.
Yield: 69%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.49-7.47 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 5.90 (ddt, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.12-5.07 (m, 2H), 4.13-4.21 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.63 (dt, *J* = 7.2 Hz, 1.1 Hz, 2H) 1.22 (t, J, 7.2 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 170.9 (2C), 139.1, 133.3, 133.2, 129.9, 128.7, 126.8, 123.4, 118.7, 82.6, 81.3, 61.3 (2C), 59.1, 37.6, 36.3, 14.0 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2978, 1732, 1446, 1234, 1072, 1024.
MS (EI^+, m/z) 314 (M^+), 240, 211.
HRMS (EI^+, m/z) calculated: 314.1518.
found: 314.1524.

Acetic acid (Z)-2-acetoxymethyl-5-methyl-2-(3-methyl-but-2-enyl)-hept-4-en-6-ynyl ester	**4.38s**



MF: $C_{15}H_{22}O_3$

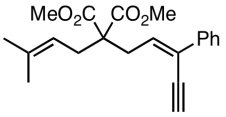
MW = 250.3 g/mol.

Procedure: To a solution of pentynyl acetoacetate (1.0 équiv.) in THF (0.5 M) under Argon was added NaH (1.5 equiv.). Upon the end of the H_2 formation, a solution of the brominated compound (1.3 equiv.) in THF (1M) was added dropwise. The reaction is followed by TLC. Upon reaction completion, the mixture was quenched by an aqueous saturated solution of NH_4Cl and dissolved in Et_2O. Reunited organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue is further purified by flash column chromatography.

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Product: Yellow oil.
Yield: 76%
^{1}H NMR (δ,ppm) 4.81 (tq, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58-2.45 (m,

($CDCl_3$, 400 MHz)	2H), 2.10 (tt, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.46-1.32 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	203.9, 171.8, 134.7, 116.8, 82.9, 67.7, 62.5, 51.4, 29.8, 29.3, 25.8, 24.9, 22.4, 17.9, 16.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3312, 2950, 1715, 1439, 1223, 1175.
MS (EI^+, m/z)	250 (M^+).
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 250.1569. found: 250.1572.

2-(3-Methyl-but-2-enyl)-2-((Z)-3-phenyl-pent-2-en-4-ynyl)-malonic acid dimethyl ester **4.38t**

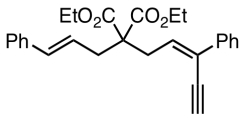


MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-K.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Product:	Yellow oil.
Yield:	95%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.57 -7.49 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 6.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (t , *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.35 (s, 1H), 3.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.5 (2C), 137.6, 136.1, 133.7, 128.4 (2C), 128.0, 126.1 (2C), 125.6, 117.5, 83.7, 80.4, 57.9, 52.6 (2C), 34.5, 32.0, 26.1, 18.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2952, 1737, 1439, 1285, 1204, 1067.
MS (EI^+, m/z)	340 (M^+), 280, 265, 237, 221.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 340.1675. found: 340.1661.

2-((E)-3-Phenyl-allyl)-2-((Z)-3-phenyl-pent-2-en-4-ynyl)-malonic acid diethyl ester **4.38u**

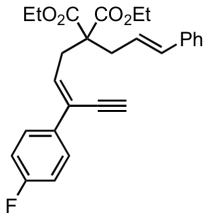


MF: $C_{27}H_{28}O_4$

MW = 416.5 g/mol.

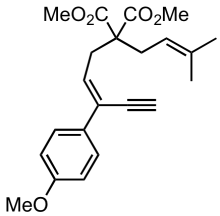
Procedure:	See the general procedure **4-K.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Product:	Yellow oil.
Yield:	95%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.59-7.57 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 7H), 7.20-7.23 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.40 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.16 (dt, *J* = 15.5

	Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 3.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.86 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* =1.0 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.7 (2C), 137.5, 137.2, 134.3, 133.5, 128.5, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.4, 126.3 (2C), 126.2 (2C), 125.8, 123.9, 84.1, 80.6, 61.6 (2C), 57.9, 37.0, 34.7, 14.2 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3308, 2982, 1733, 1444, 1197, 1034.
MS (EI^+, m/z)	416 (M^+),342, 268, 253, 229.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 416.1988. found: 416.1969.

2-cinnamyl-2-((2Z)-3-(4-fluorophenyl)pent-2-en-4-ynyl)malonic acid diethyl ester	**4.38w**
	MF: $C_{27}H_{27}O_4F$ MW = 434.5 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-K.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Product:	Yellow oil.
Yield:	95%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.55-7.52 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (dt, *J* = 15.4 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.84 (s, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.7 (2C), 161.6 (d, *J* = 247.4 Hz), 136.1, 133.3 (2C), 132.2 (d, *J* = 1.4 Hz), 127.5 (2C), 126.7, 126.6 (d, *J* = 73.0 Hz, 2C), 125.2 (2C), 123.6, 122.7, 114.2 (d, *J* = 22.4 Hz, 2C), 83.2, 79.4, 60.5 (2C), 56.8, 36.0, 36.7, 13.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3311, 2958, 1737, 1250.
MS (EI^+, m/z)	434 (M^+), 280, 169.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 434.1893. found: 434.1893.

2-(3-Methyl-but-2-enyl)-2-((Z)-3-(4-methoxyphenyl)-pent-2-en-4-ynyl)-malonic acid dimethyl ester	**4.38x**



MF: $C_{22}H_{26}O_5$

MW = 370.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Product: Yellow oil.

Yield: 63%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.33 (s, 1H), 3.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

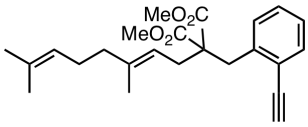
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.6 (2C), 159.4, 136.1, 131.5, 130.1, 127.3 (2C), 124.9, 117.5, 113.7 (2C), 83.5, 80.6, 57.9, 55.4, 52.6 (2C), 34.3, 31.9, 26.2, 18.0.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3311, 2913, 1737, 1511, 1249.

MS (EI^+, m/z): 370 (M^+), 170.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 370.1780.
found: 370.1777.

2-((E)-3,7-Dimethyl-octa-2,6-dienyl)-2-(2-ethynyl-benzyl)-malonic acid dimethyl ester	**4.38z**



MF: $C_{24}H_{30}O_4$

MW = 382.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Product: Yellow oil.

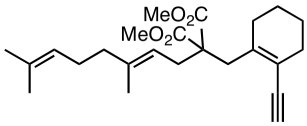
Yield: 92%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.47 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, 7.5Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 5.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm): 171.6 (2C), 139.1, 139.0, 133.2, 131.5, 130.0, 128.6, 126.7,

($CDCl_3$, 100 MHz)	124.2, 123.3, 118.3, 82.5, 81.0, 59.1, 52.4 (2C), 40.0, 36.1, 31.4, 26.6, 25.7, 17.8, 16.2.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2931, 1737, 1440, 1228, 1197, 1102.
MS (EI^+, m/z)	382 (M^+), 353, 220.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 382.2144. found: 382.2124.

2-((E)-3,7-Dimethyl-octa-2,6-dienyl)-2-(2-ethynyl-cyclohex-1-enylmethyl)-malonic acid dimethyl ester **4.38aa**

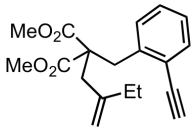


MF: $C_{24}H_{34}O_4$

MW = 386.5 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-K.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Product:	Yellow oil.
Yield:	33%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.20 (tq, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.08 (tq, *J* = 6.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.18 (bs, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.92 (bs, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60-1.58 (m, 5H), 1.57-1.55 (m, 4H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.0 (2C), 142.1, 138.6, 131.3, 124.2, 118.3, 118.3, 84.2, 80.0, 57.7, 52.2 (2C), 40.0, 39.5, 32.0, 30.5, 29.3, 26.6, 25.6, 22.4, 22.1, 17.7, 16.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2931, 1737, 1439, 1228, 1180.
MS (EI^+, m/z)	3386 (M^+), 358, 257.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 382.2144. found: 386.2436.

2-(2-ethynylbenzyl)-2-(2-methylenebutyl)malonic acid dimethyl ester	**4.38ab**



MF: $C_{19}H_{22}O_4$

MW = 314.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: Yellow oil.

Yield: 69%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

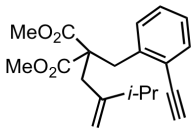
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.6 (2C), 146.8, 139.3, 133.0, 129.9, 128.6, 126.7, 123.2, 111.9, 82.3, 81.1, 58.5, 52.4 (2C), 39.9, 37.0, 29.9, 12.4.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3309, 2952, 1736, 1250.

MS (EI^+, m/z): 314(M^+), 282.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 314.1518.
found: 314.1509.

2-(2-ethynylbenzyl)-2-(3-methyl-2-methylenebutyl)malonic acid dimethyl ester	**4.38ac**



MF: $C_{20}H_{24}O_4$

MW = 328.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: Yellow oil.

Yield: 64%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.16 (hept, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H).

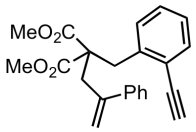
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.6 (2C), 151.3, 139.3, 133.0, 130.0, 128.6, 126.7, 123.2, 109.7, 82.3, 81.0, 58.5, 52.4 (2C), 38.1, 37.0, 34.5, 21.9 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3309, 2952, 1736, 1205.

MS (EI^+, m/z): 328 (M^+), 268.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 328.1667.
found: 328.1675.

2-(2-ethynylbenzyl)-2-(2-phenylallyl)malonic acid dimethyl ester	**4.38ad**



MF: $C_{23}H_{22}O_4$

MW = 362.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: White solid.

Yield: 67%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 7H), 7.18-7.14 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.39 (s, 6H), 3.27 (bs , 3H).

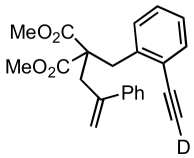
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.1 (2C), 144.2, 141.7, 139.4, 132.9, 129.8, 128.6 (2C), 128.1, 127.5 (2C), 126.8, 126.6, 123.3, 118.3, 82.4, 81.3, 58.3, 52.2 (2C), 39.4, 36.9.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3309, 2952, 1736, 1205.

MS (EI^+, m/z): 362 (M^+), 230, 302, 242.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 362.1518.
found: 362.1534.

***deuterated*-2-(2-ethynylbenzyl)-2-(2-phenylallyl)malonic acid dimethyl ester**	**4.38ad(D)**



MF: $C_{23}H_{21}DO_4$

MW = 363.4 g/mol.

Procedure: To a solution of compound **4.38ad** (1.0 eq) in MeOD (0.5M.) was added $XPhosAuNTf_2$ (0.02 eq.). Upon complete deuteration of the alkyne the reaction mixture was concentrated under vacuo and purified by Flash chromatography

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: Colorless oil.

Yield: 86%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.47-7.41 (m, 9H), 5.31 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.35 (s, 6H), 3.25 (s, 2H).

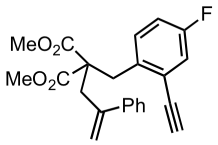
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.1 (2C), 143.6, 140.9, 138.7, 132.1, 128.9, 127.8, 127.3 (2C), 126.6, 126.0 (2C), 125.8, 122.4, 117.3, 80.4, 57.5, 51.2 (2C), 38.4, 36.0.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3309, 2952, 1736, 1205.

MS (EI^+, m/z): 363 (M^+), 303.

HRMS (EI^+, m/z) calculated: 363.1581.
found: 363.1561.

2-(2-ethynyl-4-fluorobenzyl)-2-(2-phenylallyl)malonic acid dimethyl ester **4.38ae**



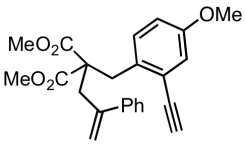
MF: $C_{23}H_{21}O_4F$

MW = 380.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Product: Colorless oil.
Yield: 61%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.41 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 7.03 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (td, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.39 (s, 6H), 3.27 (s, 2H), 3.21 (s, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 170.8 (2C), 162.3 (s, *J* = 249.7 Hz), 144.1, 142.4 (d, *J* = 8.4 Hz), 141.5, 134.4 (d, *J* = 8.6 Hz), 128.2 (2C), 127.6, 126.8 (2C), 119.3 (d, *J* = 1.3 Hz), 118.6, 117.2 (d, *J* = 22.9 Hz), 113.9 (d, *J* = 22.1 Hz), 81.4, 81.0, 58.3, 52.2 (2C), 40.0, 37.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 3311, 2952, 1737, 1210.
MS (EI^+, m/z) 380 (M^+), 320, 289, 261.
HRMS (EI^+, m/z) calculated: 380.1424.
found: 380.1421.

2-(2-ethynyl-4-methoxybenzyl)-2-(2-phenylallyl)malonic acid dimethyl ester **4.38af**



MF: $C_{24}H_{24}O_5$

MW = 392.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-K** (with an addition of 10mol% of TBAI)**.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Product: White solid.
Yield: 86%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.38-7.24 (m, 6H), 6.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.26 (s, 2H), 3.17 (s, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 170.0 (2C), 158.5, 143.1, 140.6, 140.1, 133.1, 127.1 (2C), 126.4, 125.7 (2C), 117.2, 114.4, 114.2, 111.6, 81.4, 78.8, 57.3, 54.2, 51.2 (2C), 38.3, 36.0.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2952, 1736, 1262.
MS (EI^+, m/z)	392 (M^+), 332, 273.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 392.1624. found: 392.1605.

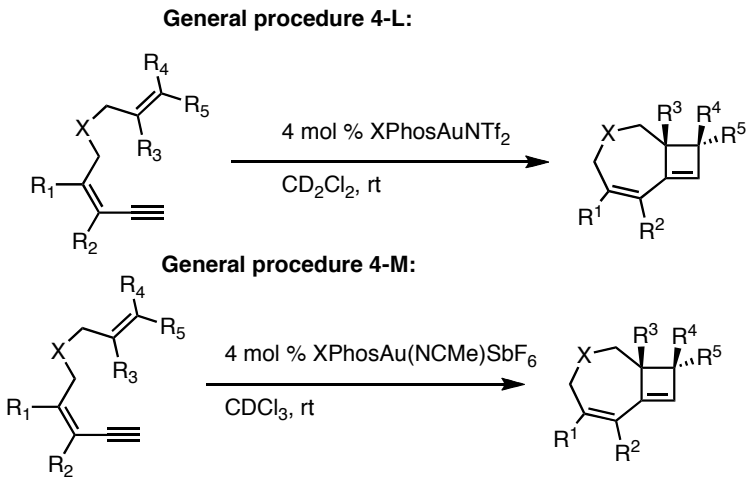
The cyclobutene's synthesis was performed using the procedure described in the following scheme :

General procedure 4-L for the gold(I) catalyzed formation of cyclobutenes :

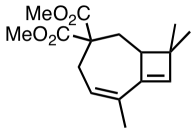
To a solution of the substrate (1.0 eq.) in CD_2Cl_2 in an NMR tube was added 4 mol% of gold catalyst $XPhosAuNTf_2$ (0.04 eq.). The reaction was monitored by ^1H NMR spectroscopy. Once the substrate has been consumed the reaction was quenched by the addition of Et_3N, concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography (SiO_2).

General procedure 4-M for the gold(I) catalyzed formation of cyclobutenes :

To a solution of the substrate (1.0 eq.) in $CDCl_3$ in an NMR tube was added $XPhosAuMeCNSbF_6$. The reaction was monitored by ^1H NMR spectroscopy. Once the substrate has been consumed the reaction was quenched by the addition of Et_3N, concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography (SiO_2).



6,9,9-Trimethyl-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-diene-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.35**



MF: $C_{16}H_{22}O_4$

MW = 278.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 15 min.

Product: Yellow oil.

Yield : 86%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.75 (s, 1H), 5.35 (ddq, *J* = 7.5 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.81 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

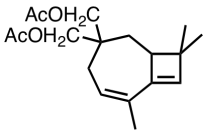
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 172.7, 172.6, 148.1, 134.6, 134.0, 124.3, 58.1, 52.7 (2C), 48.8, 43.7, 33.1, 31.4, 27.3, 22.5, 18.1.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2952, 1737, 1439, 1261, 1224, 1171.

MS (EI^+, m/z): 296 (MNH_4^+), 279 (MH^+), 247, 219.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 278.1518.
found: 278.1520.

Acetic acid 3-acetoxymethyl-6,9,9-trimethyl-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-dien-3-ylmethyl ester	**4.39a**



MF: $C_{16}H_{26}O_4$

MW = 306.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 15 min.

Product: Yellow oil.

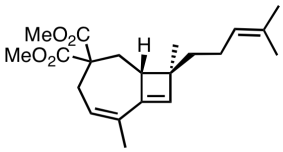
Yield : 90% (over two steps).

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.82 (s, 1H), 5.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.65 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 14.9 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.92 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.26-1.21 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.2, 171.1, 148.7, 134.3, 134.2, 124.0, 67.9, 67.7, 48.4, 43.5, 41.6, 32.1, 30.1, 27.3, 22.4, 21.0 (2C), 18.1.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2949, 1744, 1460, 1369, 1232, 1036.
MS (EI^+, m/z)	306 (M^+), 246, 186.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 306.1831. found: 306.1816.

***rac*-(1S,9R)-6,9-Dimethyl-9-(4-methyl-pent-3-enyl)-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-diene-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester**	**4.39b**

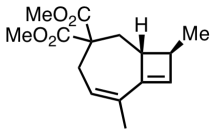


MF: $C_{21}H_{30}O_4$

MW = 346.5 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 95/5).
Reaction Time:	3 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	83%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.91 (s, 1H), 5.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.13 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.7, 172.6, 148.5, 133.9, 133.8, 131.1, 124.9, 124.3, 58.1, 52.6, 52.6, 47.6, 46.9, 40.9, 33.2, 31.5, 25.8, 24.6, 19.7, 18.2, 17.7.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 2921, 1737, 1440, 1260, 1224.
MS (EI^+, m/z)	346 (M^+).
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 346.2144. found: 346.2152.

***rac*-(1S,9R)-6,9-Dimethyl-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-diene-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester**	**4.39d**



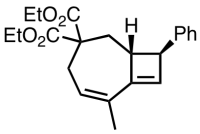
MF: $C_{15}H_{20}O_4$

MW = 264.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	10 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	80%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.82 (s, 1H), 5.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.52 (dd, 4.3 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.44 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.7, 172.5, 150.1, 133.9, 129.6, 124.1, 57.5, 52.6 (2C), 47.9, 42.2, 36.0, 31.2, 18.5, 18.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1737, 1440, 1222.
MS (EI^+, m/z)	264 (M^+), 232, 204, 189.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 264.1362. found: 264.1357.

***rac*-(1S,9R)-6-Methyl-9-phenyl-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-diene-3,3-dicarboxylic acid diethyl ester**	**4.39e**

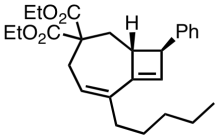


MF: $C_{22}H_{26}O_4$

MW = 354.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	8.5 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	57%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.24-7.16 (m, 4H), 7.08 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 4H), 3.47 (s, 1H), 2.93 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.46 (dd, 15.2 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 12.7 Hz, 1H) 1.69 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.2, 172.0, 152.8, 143.3, 133.8, 128.6 (2C), 127.1 (2C), 126.6, 126.5, 126.0, 61.7, 61.7, 57.9, 51.7, 51.0, 36.3, 31.3, 18.1, 14.3, 13.2.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2980, 1734, 1446, 1221, 1089.
MS (EI^+, m/z)	354 (M^+), 280.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 354.1831. found: 354.1835.

***rac*-(1S,9R)-6-Pentyl-9-phenyl-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-diene-3,3-dicarboxylic acid diethyl**	**4.39f**



MF: $C_{26}H_{34}O_4$

MW = 410.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 7.5 h.

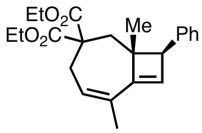
Product: Yellow oil.

Yield : 66%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.33-7.27 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.23-4.10 (m, 4H), 3.56 (s, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.9, 171.8, 151.7, 142.8, 138.2, 128.3 (2C), 126.8 (2C), 126.3, 126.2, 124.8, 100.0, 61.4, 61.3, 57.6, 51.5, 50.6, 36.2, 32.8, 31.6, 31.1, 28.5, 22.6, 14.1, 14.0.

***rac*-(1S,9S)-1,6-Dimethyl-9-phenyl-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-diene-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester**	**4.39g**



MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 13.5 h.

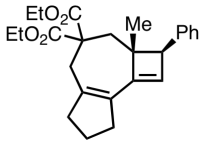
Product: Yellow oil.

Yield : 72%

^{1}H NMR (δ,ppm) (CD_2Cl_2, 400 MHz): 7.26-7.20 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 16.9 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) (CD_2Cl_2, 100 MHz): 171.7, 170.9, 154.3, 140.7, 131.5, 127.6 (2C), 127.2 (2C), 125.3, 123.9, 123.4, 57.7, 57.5, 51.7, 51.5, 46.9, 41.6, 30.8, 25.3, 17.9.

***rac*-(2S,2aS)-2a-Methyl-2-phenyl-2,2a,3,6,7,8-hexahydro-5*H*-cyclobuta[*e*]azulene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester**	**4.39h**



MF: $C_{23}H_{26}O_4$

MW = 366.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 2 h.

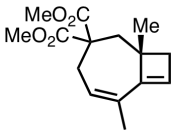
Product: Yellow oil.

Yield: 62%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 0.85 (s, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 172.6, 171.8, 151.2, 141.6, 139.4, 132.5, 128.4, 128.0, 126.1, 122.0, 59.0, 58.4, 52.7, 52.4, 50.3, 42.5, 39.4, 33.0, 26.7, 23.2, 22.9.

1,6-Dimethyl-bicyclo[5.2.0]non-5-ene-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.39i**



MF: $C_{15}H_{20}O_4$

MW = 264.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 15 min.

Product: Colorless oil.

Yield: 85%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.79 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

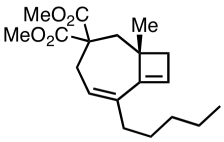
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 172.9, 172.0, 154.6, 132.6, 123.7, 123.3, 58.1, 52.6, 52.4, 45.8, 45.5, 41.8, 31.3, 29.5, 18.8.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2924, 1738, 1439, 1227, 1056.

MS (EI^+, m/z): 264 (M^+).

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 264.1353.
found: 264.1362.

1-Methyl-6-pentyl-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-diene-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.39j**



MF: $C_{19}H_{28}O_4$

MW = 320.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Reaction Time: 1.5 h.

Product: Colorless oil.

Yield: 78%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.77 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 17.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 16.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.31-1.21 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

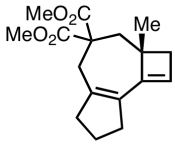
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 172.9, 171.9, 153.9, 137.2, 123.6, 123.1, 58.3, 52.6, 52.4, 45.9, 45.7, 42.1, 33.7, 31.8, 31.6, 29.4, 28.7, 22.5, 14.1.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2953, 1739, 1440, 1229, 1051.

MS (EI^+, m/z): 320 (M^+), 288, 261, 245, 229, 217, 203.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 320.1988.
found: 320.2001.

2a-Methyl-2,2a,3,5a,6,7,8,8a-octahydro-5*H*-cyclobuta[*e*]azulene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.39k**



MF: $C_{17}H_{22}O_4$

MW = 290.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Reaction Time: 3 h.

Product: White solid.

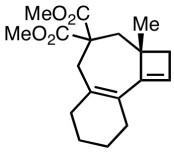
Yield: 77%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.58 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.96 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.36 (s, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 172.9, 171.9, 150.9, 138.7, 132.7, 120.9, 58.1, 52.7, 52.3, 46.1, 45.4, 41.9, 39.3, 32.8, 32.8, 29.8, 22.9.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1738, 1437, 1236.
MS (EI^+, m/z)	290 (M^+), 230.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 290.1518. found: 290.1514.

2a-Methyl-2a,3,6,7,8,9-hexahydro-2*H*,5*H*-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester **4.39l**

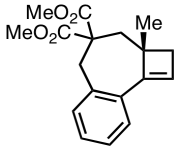


MF: $C_{18}H_{24}O_4$

MW = 304.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	5 min.
Product:	Colorless oil.
Yield:	85%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.70 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.87 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.34-1.26 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	173.0, 171.7, 154.3, 132.4, 127.5, 121.2, 58.3, 52.7, 52.2, 45.8, 45.7, 41.6, 37.5, 33.5, 30.1, 25.3, 23.1, 22.2.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2946, 1738, 1439, 1235.
MS (EI^+, m/z)	304 (M^+), 244, 229, 185.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 304.1675. found: 304.1671.

9b-Methyl-5,9b-dihydro-1*H*,3*H*-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.39m**



MF: $C_{18}H_{20}O_4$

MW = 300.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 10 min.

Product: Colorless oil.

Yield: 86%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.26-7.16 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.29 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H).

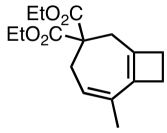
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 172.2, 172.1, 154.5, 135.8, 134.3, 131.7, 127.6, 126.6, 126.6, 123.7, 57.6, 52.7, 52.3, 45.6, 45.5, 44.1, 40.6, 26.2.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2952, 1739, 1440, 1223, 1159.

MS (EI^+, m/z): 300 (M^+), 268, 240, 181.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 300.1378
found: 300.1357.

6-Methyl-bicyclo[5.2.0]nona-1(7),5-diene-3,3-dicarboxylic acid diethyl ester	**4.40q**



MF: $C_{16}H_{22}O_4$

MW = 278.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L** at 40°C**.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Reaction Time: 22 h.

Product: Yellow oil. (mixture of two conformers)

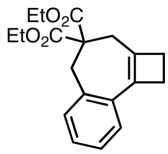
Yield: 62%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 4H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.3, 170.2, 143.5, 140.8, 138.7, 133.3, 132.5, 121.2, 115.9, 60.6, 60.4, 59.3, 55.5, 37.4, 32.8, 31.5, 29.8, 28.1, 25.7, 25.5, 24.1, 18.0, 18.0, 13.1.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2924, 1735, 1440, 1302, 1237, 1061.
MS (EI^+, m/z)	278 (M^+), 232, 204, 175, 159, 131, 119.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 278.1518. found: 278.1528.

Dihydro-1*H*,2*H*-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-4,4-dicarboxylic acid diethyl ester **4.40r**

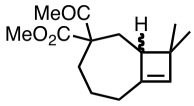


MF: $C_{19}H_{22}O_4$

MW = 314.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Reaction Time:	16 h.
Product:	Yellow oil.
Yield:	65%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.20-7.14 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.71-2.70 (m, 2H), 2.57-2.56 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.8, 140.8, 138.3, 135.1, 134.2, 131.3, 126.8, 126.4, 124.4, 61.4, 55.8, 40.6, 38.2, 28.9, 25.9, 14.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2918, 1736, 1445, 1244, 1215, 1080.
MS (EI^+, m/z)	314 (M^+), 240, 211.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 314.1518. found: 314.1511

Acetic acid (Z)-2-acetoxymethyl-5-methyl-2-(3-methyl-but-2-enyl)-hept-4-en-6-ynyl ester **4.39s**



MF: $C_{15}H_{22}O_3$

MW = 250.3 g/mol.

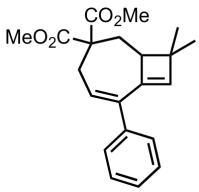
Procedure: **Method 1 :** To a solution of **4.38s** in CD_2Cl_2 (0.20 M.) in an NMR tube at RT was added (2,4-di-*t*-BuPhO)$_3$PAuCl (0.04 eq.) and $AgSbF_6$ (0.044 eq.). The reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy. Once the substrate has been consumed, the reaction was quenched by the addition of Et_3N, concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography (SiO_2, EP/Et_2O).

Method 2 : To a solution of **4.38s** in 1,2-dichloroethane (0.10 M.), was added $XPhosAuNTf_2$ (0.04%). The reaction mixture

was refluxed and monitored by TLC. Once the substrate has been consumed, the reaction was quenched by the addition of Et_3N, concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography (SiO_2, EP/Et_2O).

Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Reaction Time:	**Method 1 :** 1 h./**Method 2 :** 2 h.
Product:	Yellow oil. (mixture of diasteroisomers)
Yield:	**Method 1 :** 41%/**Method 2 :** 49%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) for both diastereoisomers:	5.68 (bs, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 9.6 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.59 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.13-2.09 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) for both diastereoisomers:	205.3, 204.8, 173.9, 173.3, 149.5, 149.4, 135.1, 134.9, 64.7, 63.6, 52.6, 52.4, 49.4, 49.0, 42.3, 42.2, 33.9, 33.0, 33.0, 32.7, 30.8, 30.4, 27.6, 27.6, 26.6, 26.0, 21.9, 21.9, 21.8, 21.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3312, 2950, 1715, 1439, 1223, 1175.
MS (EI^+, m/z)	250 (M^+).
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 250.1569. found: 250.1575.

9,9-Dimethyl-6-phenyl-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-diene-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.39t**



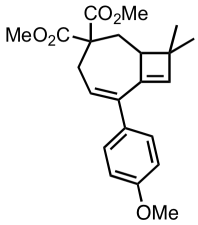
MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-M.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Reaction Time:	3 h.
Product:	Yellow oil.
Yield:	82%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.31-7.22 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 5.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.22 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.5, 171.3, 144.5, 138.6, 138.6, 136.8, 127.1 (2C), 126.5 (2C), 126.3, 125.7, 57.0, 51.7, 51.6, 48.1, 42.8, 32.4, 31.0, 28.7, 26.3, 21.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2958, 1737, 1261.
MS (EI^+, m/z)	340 (M^+), 265, 221.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 340.1675. found: 340.1671.

6-(4-Methoxy-phenyl)-9,9-dimethyl-bicyclo[5.2.0]nona-5,7-diene-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester **4.39x**

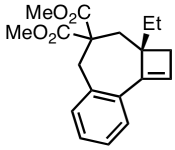


MF: $C_{22}H_{26}O_5$

MW = 370.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-M.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Reaction Time:	3 h.
Product:	Yellow oil.
Yield:	82%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.5, 171.3, 157.9, 144.7, 137.9, 136.7, 131.1, 127.5 (2C), 124.6, 112.4 (2C), 56.9, 54.2, 51.7, 51.6, 48.1, 42.7, 32.4, 31.1, 26.3, 21.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2954, 1736, 1510, 1235.
MS (EI^+, m/z)	370 (M^+), 295, 251.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 370.1780. found: 370.1763.

9b-Ethyl-5,9b-dihydro-1*H*,3*H*-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.39ab**



MF: $C_{19}H_{22}O_4$

MW = 314.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 15 min.

Product: Colorless oil.

Yield: 85%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.23-7.14 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.52-1.33 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

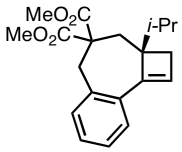
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.1 (2C), 152.8, 134.7, 133.5, 130.4, 126.4, 125.5, 125.4, 123.7, 56.5, 51.6, 51.3, 48.4, 40.6, 39.7, 39.6, 29.4, 8.2.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2953, 1738, 1225.

MS (EI^+, m/z): 314 (M^+).

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 314.1518.
found: 314.1513.

9b-1-isopropyl-5,9b-dihydro-1*H*,3*H*-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.39ac**



MF: $C_{20}H_{24}O_4$

MW = 328.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 36 h.

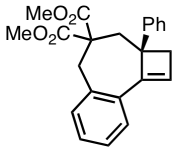
Product: Yellow oil.

Yield: 75%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.23-7.21 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.64 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.5, 170.8, 134.5, 133.9, 130.0, 126.3, 130.0, 126.3, 125.5, 125.3, 56.9, 52.2, 51.5, 51.4, 39.6, 39.4, 36.2, 31.6, 17.0, 16.8.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2954, 1739, 1227.
MS (EI^+, m/z)	328 (M^+), 268, 225.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 328.1667. found: 328.1660.

9b-1-phenyl-5,9b-dihydro-1*H*,3*H*-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester **4.39ad**

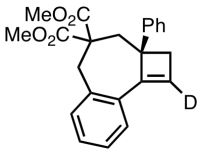


MF: $C_{23}H_{22}O_4$

MW = 362.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	36 h.
Product:	White solid.
Yield:	80%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 8H), 6.33 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.9, 170.6, 150.1, 144.9, 134.3, 133.3, 130.7, 127.2 (2C), 126.9, 126.0, 125.0 (2C), 124.9, 124.8, 124.7, 56.2, 51.7, 51.5, 51.2, 46.6, 41.3, 38.4.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1740, 1262.
MS (EI^+, m/z)	362 (M^+), 300.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 362.1518. found: 362.1510.

***deuterated*-9b-1-phenyl-5,9b-dihydro-1*H*,3*H*-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester** **4.39ad(D)**



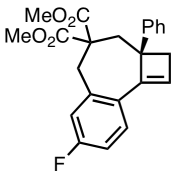
MF: $C_{23}H_{21}DO_4$

MW = 363.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	36 h.

Product:	Colorless oil.
Yield:	57%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 8H), 6.33 (s, 0.35 H), 3.57 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.9, 170.6, 150.1, 144.9, 134.3, 133.3, 130.7, 127.2 (2C), 126.9, 126.0, 125.0 (2C), 124.9, 124.8, 124.7, 56.2, 51.7, 51.5, 51.2, 46.6, 41.3, 38.4.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2961, 1738, 1449, 1261.
MS (EI^+, m/z)	363 (M^+), 303, 243.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 363.1581. found: 363.1569.

7-Fluoro-2a-phenyl-2a,3-dihydro-2*H*,5*H*-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester **4.39ae**

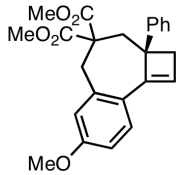


MF: $C_{23}H_{21}O_4F$

MW = 380.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	72 h.
Product:	Colorless oil.
Yield:	52%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.47 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 5H), 6.95 (td, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.7, 171.3, 162.1 (d, *J* = 247.1 Hz), 150.1, 145.7, 137.9 (d, *J* = 7.6 Hz), 130.7 (d, *J* = 3.1 Hz), 128.2 (2C), 127.4 (d, *J* = 8.2 Hz), 126.0, 125.9 (2C), 125.4 (d, *J* = 1.7 Hz), 118.2 (d, *J* = 21.5 Hz), 114.1 (d, *J* = 21.5 Hz), 57.1, 52.8, 52.5, 52.2, 47.6, 42.4, 39.6.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 1740, 1258.
MS (EI^+, m/z)	380 (M^+)
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 380.1424. found: 380.1416.

7-Methoxy-2a-phenyl-2a,3-dihydro-2*H*,5*H*-benzo[*a*]cyclobuta[*c*]cycloheptene-4,4-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.39af**

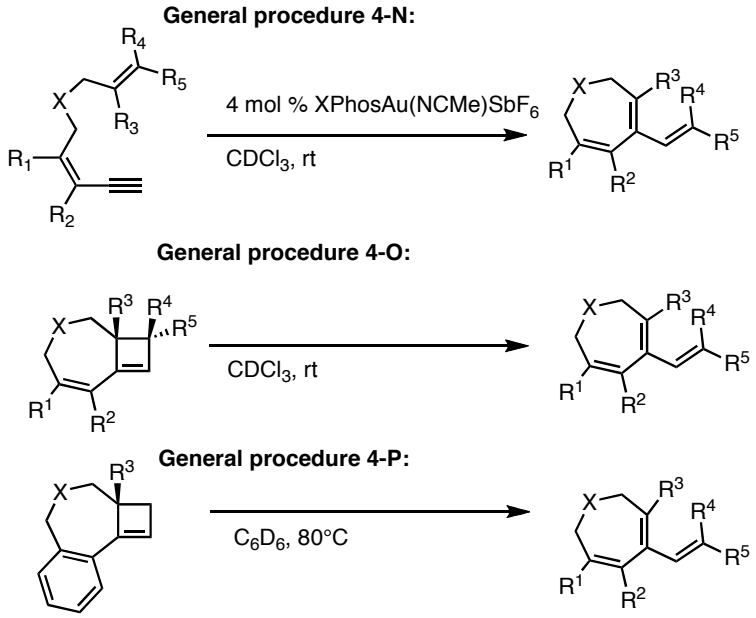


MF: $C_{24}H_{24}O_5$

MW = 392.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	72 h.
Product:	NA
Yield:	16% (NMR)
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.10 (m, 5H), 6.80 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H).

The ring opening products was performed using the procedure described in the following scheme :



<u>General procedure 4-N</u> for the gold-catalyzed formation of ring opening products:

To a solution of the substrate (1.0 eq.) in CD_2Cl_2 in an NMR tube was added 4 mol% of gold catalyst $XPhosAuNTf_2$ (0.04 eq.). The reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy. Once the intermediate cyclobutene has been consumed, the reaction was quenched by the

addition of Et_3N, concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography (SiO_2, EP/Et_2O).

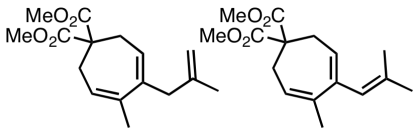
<u>General procedure 4-O</u> for the acid-catalyzed formation of ring opening products:

The cyclobutene substrate was dissolved in $CDCl_3$ in an NMR tube at RT. The reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy. Once the cyclobutene has been consumed, the reaction mixture was concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography (SiO_2, EP/Et_20).

<u>General procedure 4-P</u> for the thermal formation of ring opening products:

The cyclobutene substrate was dissolved in d6-benzene in an NMR tube at reflux. The reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy. Once the cyclobutene has been consumed, the reaction mixture was concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography (SiO_2, EP/Et_2O).

4-Methyl-5-(2-methyl-allyl)-cyclohepta-3,5-diene-1,1-dicarboxylic acid dimethyl ester (17) and 4-Methyl-5-(2-methyl-propenyl)-cyclohepta-3,5-diene-1,1-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.36 and 4.37**



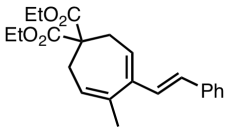
MF: $C_{16}H_{22}O_4$

MW = 278.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-N.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	15 h.
Product:	Colorless oil, 1:1 mixture of isomers
Yield :	95%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) for left	5.86-5.77 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.60 (s, 6H), 2.77 (s, 2H), 2.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) for left	171.2 (2C), 143.2, 142.2, 139.7, 125.9, 125.0, 110.5, 70.7, 51.6 (2C), 42.2, 31.4, 31.2, 21.2, 19.4.
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) for right	5.86-5.77 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 3.60 (s, 6H), 2.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) for right	171.2 (2C), 142.0, 140.0, 135.1, 126.2, 124.2, 122.9, 70.5, 51.6 (2C), 31.3, 31.2, 25.2, 20.0, 18.2.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1737, 1437, 1269, 1247, 1212, 1074

MS (EI^+, m/z)	278 (M^+).
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 278.1518. found: 278.1503.

4-Methyl-5-((E)-styryl)-cyclohepta-3,5-diene-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester **4.41e**

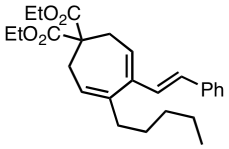


MF: $C_{22}H_{26}O_4$

MW = 354.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-N** at 40°C**.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	18 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	96%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.99 (tq, *J* = 7.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.5 (2C), 142.9, 137.0, 136.7, 128.9 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 127.6, 126.6, 126.6, 125.4, 69.6 (2C), 60.5, 31.3, 30.8, 19.9, 13.1 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2980, 1733, 1443, 1234, 1068.
MS (EI^+, m/z)	354 (M^+), 280
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 354.1831. found: 354.1860.

4-Pentyl-5-((E)-styryl)-cyclohepta-3,5-diene-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester **4.41f**



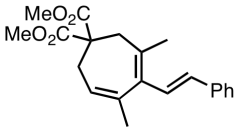
MF: $C_{26}H_{34}O_4$

MW = 410.5 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-N.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	7 days.
Product:	Yellow oil.
Yield :	quant.
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.41 (d, *J* = 6.9 Hz,

	2H), 2.33-2.29 (m, 2H), 1.36-1.19 (m, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.6 (2C), 143.0, 142.8, 137.4, 129.6 (2C), 129.4, 128.6 (2C), 128.5, 127.4, 126.4, 126.4, 61.3 (2C), 51.5,34.5, 32.1, 31.8, 31.6, 28.6, 22.5, 14.1, 14.1 (2C).
MS (EI^+, m/z)	410 (M^+), 365, 353, 362, 307, 263, 207.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 410.2457. found: 410.2452.

3,5-Dimethyl-4-((E)-styryl)-cyclohepta-3,5-diene-1,1-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.41g**

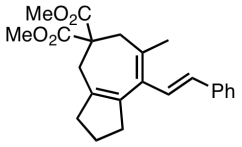


MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-N.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	24 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	81%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.89 (td, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 6H), 2.50 (s, 2H), 2.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.1, 137.1, 135.9, 134.6, 130.2, 127.8, 126.5, 125.4, 125.1, 123.8, 68.3, 52.7, 51.7, 38.8, 30.7, 20.2, 19.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 1738, 1438, 1268, 1217, 1077.
MS (EI^+, m/z)	340 (M^+), 308, 265, 249, 221.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 340.1675. found: 340.1660.

7-Methyl-8-((E)-styryl)-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-azulene-5,5-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.41h**



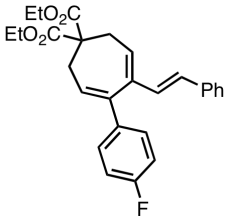
MF: $C_{23}H_{26}O_4$

MW = 366.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-O.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	7 days.
Product:	Yellow oil.
Yield:	quant.

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.42-7.40 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (td, *J* = 7.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.63 (bs, 4H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.3 (2C), 141.3, 138.4, 137.9, 135.3, 134.5, 130.9, 128.6 (2C), 127.2 (2C), 126.2, 125.5, 68.6, 52.7 (2C), 40.3, 37.2, 34.9, 32.5, 23.2, 21.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 1738, 1439, 1235.
MS (EI^+, m/z)	366 (M^+), 306, 291, 275, 247, 234.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 366.1831. found: 366.1836.

4-(4-Fluoro-phenyl)-5-((E)-styryl)-cyclohepta-3,5-diene-1,1-dicarboxylic acid dimethyl ester **4.41w**

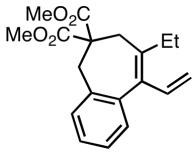


MF: $C_{27}H_{27}O_4F$

MW = 434.5 g/mol.

Procedure:	To a solution of the substrate **4.39w** (1.0 eq.) in $CDCl_3$ in an NMR tube was added XPhosAuMeCNSbF_6. The reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy. Once the substrate has been consumed the reaction was quenched by the addition of Et_3N, concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography (SiO_2).
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Reaction Time:	3 h.
Product:	Yellow oil.
Yield:	70%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.36-7.15 (m, 7H), 6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.59-6.55 (m, 2H), 5.89 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.62-2.58 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.2 (2C), 161.2 (d, *J* = 250.7 Hz), 140.0, 139.9, 136.1, 131.5, 130.4, 127.9, 127.4 (2C), 127.4 (d, *J* = 6.7 Hz, 2C), 127.3, 127.2, 126.3, 125.1 (2C), 114.2 (d, *J* = 21.4 Hz, 2C), 69.6, 60.5, 60.4, 31.2, 31.1, 13.0 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2961, 1732, 1509, 1207.
MS (EI^+, m/z)	300 (M^+), 268, 240, 181.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 434.1893. found: 434.1896.

(Z)-8-ethyl-9-vinyl-5H-benzo[7]annulene-6,6(7H)-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.41ab**



MF: $C_{19}H_{22}O_4$

MW = 314.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-P.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Reaction Time: 7 days.

Product: Yellow oil.

Yield: 47%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.31-7.08 (m, 4H), 6.87 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.18 (dd; *J* = 11.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.04 (dd; *J* = 17.4 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

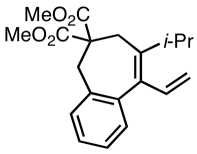
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.5 (2C), 138.0, 137.9, 135.7, 134.1, 132.6, 128.4, 128.3, 125.8, 125.3, 115.9, 65.2, 51.7 (2C), 36.2, 35.3, 25.6, 12.3.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2954, 1740, 1263.

MS (EI^+, m/z): 314(M^+).

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 314.1518.
found: 314.1509.

(E)-8-isopropyl-9-vinyl-5H-benzo[7]annulene-6,6(7H)-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.41ac**



MF: $C_{20}H_{24}O_4$

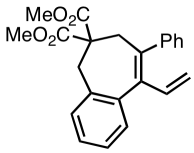
MW = 328.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L.**

Product: Observed during the formation of cyclobutene **4.38ac**

^{1}H NMR (δ,ppm) (CD_2Cl_2, 400 MHz): 7.24-7.02 (m, 4H), 6.90 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.00 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.74-1.48 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H).

(E)-8-phenyl-9-vinyl-5H-benzo[7]annulene-6,6(7H)-dicarboxylic acid dimethyl ester	**6.41ad**

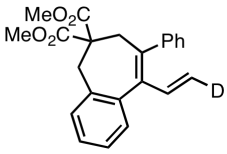


MF: $C_{23}H_{22}O_4$

MW = 362.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-P.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).
Reaction Time:	3 days.
Product:	Colorless oil.
Yield:	69%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) 7.31-7.10 (m, 8H), 6.85 (dd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.49-3.19 (m, 8H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.9, 170.6, 150.1, 144.9, 134.3, 133.3, 130.7, 127.2 (2C), 126.9, 126.0, 125.0 (2C), 124.9, 124.8, 124.7, 56.2, 51.7, 51.5, 51.2, 46.6, 41.3, 38.4.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1740, 1262.
MS (EI^+, m/z)	362 (M^+), 300
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 362.1518. found: 362.1510.

Deuterated-(E)-8-phenyl-9-vinyl-5H-benzo[7]annulene-6,6(7H)-dicarboxylic acid dimethyl ester **4.41ad(D)**

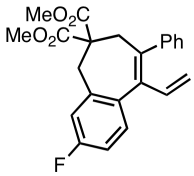


MF: $C_{23}H_{21}DO_4$

MW = 363.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L**.
Purification:	not isolated, analysis of the crude residue
Reaction Time:	36 h.
Yield:	11% (NMR yield)
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.38-7.19 (m, 9H), 6.61 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.49-3.19 (m, 8H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.1 (2C), 140.2, 137.5, 136.6, 136.4, 136.3, 134.5, 128.8, 128.8, 128.4 (2C), 126.8 (2C), 126.5, 126.0, 125.6, 116.8, 65.3, 51.5 (2C), 38.3, 36.3.

E)-3-fluoro-8-phenyl-9-vinyl-5H-benzo[7]annulene-6,6(7H)-dicarboxylic acid dimethyl ester **4.41ae**

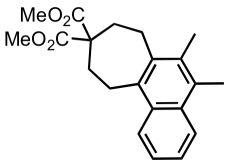


MF: $C_{23}H_{21}O_4F$

MW = 380.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L.**
Product:	Observed during the formation of cyclobutene **4.39ae**
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	Caracteristic peaks: 6.50 (dd, J = 17.5 Hz, J = 10.9 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 17.5 Hz, 1H)

5,6-Dimethyl-7,8,10,11-tetrahydro-cyclohepta[*a*]naphthalene-9,9-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.42**

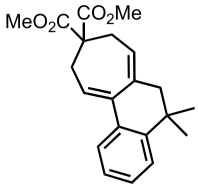


MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Procedure:	**Method 1:** See the general procedure **4-L** at 40°C. **Method 2:** To a solution of the substrate **4.38t** (1.0 eq.) in $CDCl_3$ in an NMR tube was added 4 mol% of gold catalyst $XPhosAuMeCNSbF_6$ (0.04eq.) and 30 mol% of $HNTf_2$. Once the desired naphtyl is completely formed, the reaction was quenched by the addition of Et_3N, concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Reaction Time:	7 days.
Product:	Colorless solid.
Yield:	66%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	8.09-8.05 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 3.47 (s, 6H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 4H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.3 (2C), 139.0, 135.0, 131.6, 131.6, 129.9, 129.5, 124.7, 124.7, 124.5, 123.4, 58.8, 52.6 (2C), 31.4, 31.1, 26.0, 23.8, 17.2, 15.6.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1736, 1437, 1240, 1168.
MS (EI^+, m/z)	340 (M^+), 280, 218.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 340.1675. found: 340.1679.

5,5-Dimethyl-5,6,8,10-tetrahydro-cyclohepta[*a*]naphthalene-9,9-dicarboxylic acid dimethyl ester	**4.47**



MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Procedure: To a solution of the substrate **4.38t** (1.0 eq.) in $CDCl_3$ in an NMR tube was added XPhosAuMeCNSbF_6(0.04 eq.). Once the substrate has been consumed to yield to the cyclobutene (3h), $HNTf_2$ (0.3 eq., 0.5M. in DCM) was added to the reaction. Once the cyclobutene has been consumed the reaction was quenched by the addition of Et_3N, concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Reaction Time: 4 h.

Product: Yellow oil.

Yield: 82%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.14 (m, 3H), 6.71 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

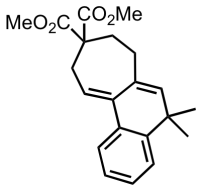
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.0 (2C), 144.0, 138.7, 138.2, 131.9, 126.6, 125.1, 124.8, 123.8, 121.9, 121.1, 69.2, 51.6 (2C), 45.9, 35.0, 32.0, 31.2, 29.1, 28.7.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2953, 1739,1251.

MS (EI^+, m/z): 340 (M^+), 280.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 340.1675.
found: 340.1682.

5,5-Dimethyl-5,7,8,10-tetrahydro-cyclohepta[*a*]naphthalene-9,9-dicarboxylic acid dimethyl	**4.48**



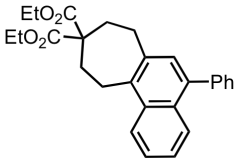
MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Product: Observed during the synthesis of compound **4.38t**

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.37-7.16 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 1.73-1.71 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).

5-Phenyl-7,8,10,11-tetrahydro-cyclohepta[*a*]naphthalene-9,9-dicarboxylic acid diethyl ester	**4.49**



MF: $C_{27}H_{28}O_4$

MW = 416.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L** at 40°C for 7 days**.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Reaction Time: 7 days.

Product: Yellow oil.

Yield: 63%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.49-7.25 (m, 4H), 7.40 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

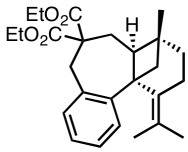
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.8 (2C), 139.9, 137.9, 137.4, 135.5, 130.8, 129.7, 129.1, 128.2 (2C), 127.2 (2C), 126.1, 125.7, 124.8, 123.7, 122.3, 60.4 (2C), 57.9, 30.9, 30.8, 30.2, 22.8, 13.1 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2981, 1732, 1447, 1261, 1072.

MS (EI^+, m/z): 416 (M^+), 342.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 416.1988.
found: 416.1993.

Tetracyclic compound	**4.51**



MF: $C_{24}H_{30}O_4$

MW = 382.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-L** at 40°C**.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Reaction Time: 30 min.

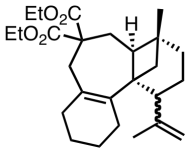
Product: Yellow oil.

Yield: 91%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 2.2Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.32 (ddd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.04 (ddd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.61 (dd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (ddd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 9.5

	Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	173.7, 170.5, 143.9, 137.1, 134.8, 131.7, 129.0, 127.0, 125.9, 121.6, 58.6, 55.0, 52.9, 52.2, 51.6, 45.6, 44.0, 40.7, 36.3, 36.0, 35.2, 22.9, 18.9, 18.4.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2951, 1738, 1447, 1233, 1079
MS (EI^+, m/z)	382 (M^+), 367, 353, 322, 220.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 382.2144. found: 381.2124.

2-((E)-3,7-Dimethyl-octa-2,6-dienyl)-2-(2-ethynyl-cyclohex-1-enylmethyl)-malonic acid dimethyl ester **4.52**

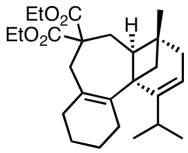


MF: $C_{24}H_{34}O_4$

MW = 386.5 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **4-L** at 40°C**.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).
Reaction Time:	30 min.
Product:	Yellow oil (1:1.6 mixture of diasteroisomers)
Yield:	61%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***major:***	4.78 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.89 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 8.9 Hz, 8.2 Hz, 1H), 2.30 (d, 13.7 Hz, 1H), 2.12-1.26 (m, 17H), 1.76 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***major:***	173.0, 172.6, 148.4, 136.0, 123.6, 111.5, 54.5, 52.6, 52.3, 50.6, 49.7, 47.7, 37.8, 36.0, 35.9, 32.9, 31.7, 29.0, 26.3, 23.9, 23.2, 23.1, 22.8, 22.0.
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***minor:***	4.89 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.12-1.26 (m, 17H), 1.78 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***minor:***	173.1, 172.9, 149.6, 135.4, 124.3, 111.4, 54.6, 52.5, 52.3, 52.2, 49.8, 42.8, 39.7, 37.4, 36.6, 31.8, 30.3, 19.4, 24.8, 24.4, 24.1, 24.3, 22.5, 22.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2972, 2953, 2931, 2865, 1736, 1444, 1119.
MS (EI^+, m/z)	384 (M^+), 358, 315, 220.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 382.2144. found: 382.2141.

2-((E)-3,7-Dimethyl-octa-2,6-dienyl)-2-(2-ethynyl-cyclohex-1-enylmethyl)-malonic acid dimethyl ester	**4.53**



MF: $C_{24}H_{34}O_4$

MW = 386.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **4-L** at 40°C**.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O : 9/1).

Reaction Time: 30 min.

Product: Yellow oil.

Yield: 18%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.52 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.08 (dq, *J* = 15.9 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.62 (dt, *J* = 13.4 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.96 (dd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.91-1.84 (m, 3H), 1.77-1.18 (m, 8H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

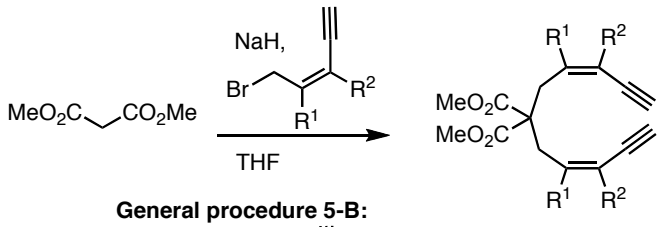
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 173.6, 171.5, 144.4, 136.3, 128.1, 127.0, 59.4, 52.7, 52.3, 51.7, 43.8, 40.1, 39.7, 38.7, 34.3, 33.6, 30.4, 29.6, 27.5, 26.1, 23.0, 20.2, 19.6, 17.8.

Chapitre 5 : Couplage inter- et intramoléculaire alcyne-alcyne:

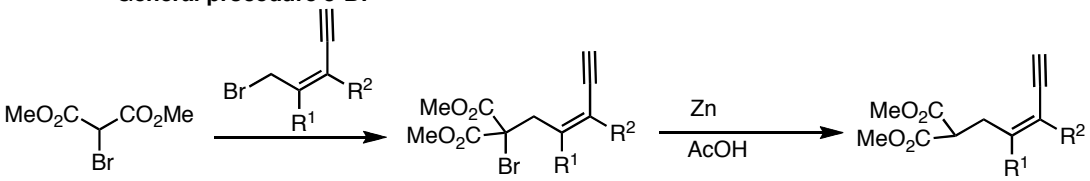
Partie 1 : Couplage intramoléculaire alcyne-alcyne - Cycloisomérisation de diynes 1,10 :

The 1,10- and 1,9-diynes for catalysis were synthesized according to the synthetic routes described in the following scheme :

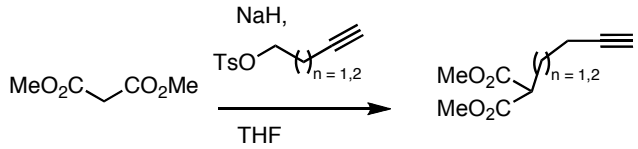
General procedure 5-A:



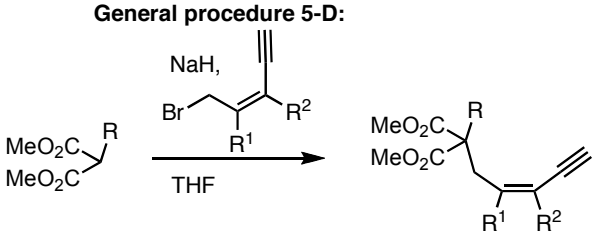
General procedure 5-B:



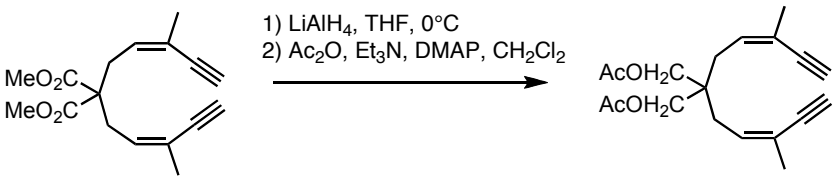
General procedure 5-C:



General procedure 5-D:



Other substrate :



<u>General procedure 5-A</u> for the dialkylation of dimethyl malonate :

To a solution of dimethyl malonate (1.0 équiv.) in THF (0.5 M) under Argon was added NaH (3 equiv.). Once the evolution of H_2 has ceased, a solution of the brominated compound (2.3 equiv.) in THF (1M) was added dropwise. The reaction was followed by TLC. Upon reaction completion, the mixture was quenched by an aqueous saturated solution of NH_4Cl and diluted with Et_2O. The organic layer was separated and the aqueous layer rextracted once with Et_2O. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt) of the residue afforded the desired product.

<u>General procedure 5-B</u> for the preparation of monosubstituted malonate bearing a pent-3-en-1-yne derivative:

See the general procedure 4-A

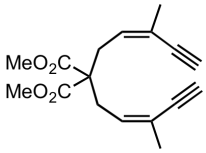
<u>General procedure 5-C</u> for the preparation of pentynyl malonate or butynyl malonate.

To a solution of dimethylmalonate (2.0 eq.) in THF was added at 0°C NaH (1.2 eq.). When the gas release is over, the corresponding tosylate was added to the solution, and the reaction was heated to 60°C. Upon reaction completion, the mixture was quenched by an aqueous saturated solution of NH_4Cl and diluted with Et_2O. The organic layer was separated and the aqueous layer rextracted once with Et_2O. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt) of the residue afforded the desired product.

<u>General procedure 5-D</u> for the alkylation of a monosubstituted malonate:

To a solution of the corresponding monosubstituted malonate (1.0 équiv.) in THF (0.5 M) under Argon was added NaH (1.5 equiv.). Once the evolution of H_2 has ceased, a solution of the brominated compound (1.2 equiv.) in THF (1M) was added dropwise. The reaction was followed by TLC. Upon reaction completion, the mixture was quenched by an aqueous saturated solution of NH_4Cl and diluted with Et_2O. The organic layer was separated and the aqueous layer rextracted once with Et_2O. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt) of the residue afforded the desired product.

Dimethyl 2,2-bis((Z)-3-methylpent-2-en-4-ynyl)malonate **5.67**



MF: $C_{17}H_{20}O_4$

MW = 288.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-A.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Product: White solid.

Yield : 90%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.88 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 0.7 Hz, 4H), 1.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H).

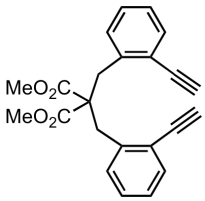
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.2 (2C), 132.5 (2C), 121.0 (2C), 82.4 (2C), 81.2 (2C), 57.4, 52.5 (2C), 34.1 (2C), 23.2 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3310, 2952, 1738, 1437, 1225.

MS (EI^+, m/z): 288 (M^+), 273, 257, 228, 209, 197, 177.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 288.1362.
found: 288.1375.

Dimethyl 2,2-bis(2-ethynylbenzyl)malonate **5.72**



MF: $C_{17}H_{20}O_4$

MW = 360.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-A.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 9/1).

Product: White solid.

Yield : 93%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 2H), 3.63 (s, 6H), 3.62 (s, 4H), 3.22 (s, 2H).

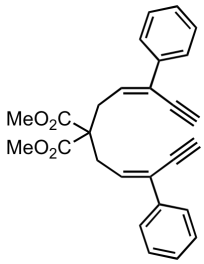
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.0, 139.4, 132.8, 130.0, 128.6, 126.6, 123.3, 82.3, 81.3, 60.1, 52.4, 37.8.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2953, 2925, 1742, 1440, 1205.

MS (EI^+, m/z): 360 (M^+), 301, 241, 213.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 360.1362.
found: 360.1372.

Dimethyl 2,2-bis((*E*)-3-phenylpent-2-en-4-ynyl)malonate	**5.74a**



MF: $C_{27}H_{24}O_4$

MW = 412.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-A.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 85/15).

Product: Yellow oil.

Yield : 84%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.58 (dt, *J* = 6.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 4H), 7.36-7.31 (m, 6H), 6.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H).

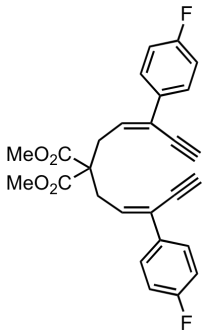
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.0 (2C), 137.5 (2C), 133.0 (2C), 128.3 (4C), 128.0 (2C), 126.2 (4C), 126.1 (2C), 83.9 (2C), 80.5 (2C), 57.8, 52.7 (2C), 35.1 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3300, 2950, 2354, 1747, 1205.

MS (EI^+, m/z): 412 (M^+), 381, 352, 313.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 412.1663.
found: 412.1675.

Dimethyl 2,2-bis((*E*)-3-(4-fluorophenyl)pent-2-en-4-ynyl)malonate	**5.74b**



MF: $C_{27}H_{22}O_4F_2$

MW = 448.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-A.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 85/15).

Product: Yellow oil.

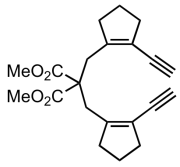
Yield : 70%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.56-7.51 (m, 4H), 7.02 (t, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.9 (2C), 161.6 (d, *J* = 248.0 Hz, 2C), 132.5 (d, *J* = 2.9 Hz, 2C), 131.7 (2C), 126.8 (d, *J* = 8.5 Hz, 4C), 124.0 (2C), 114.2 (d, *J* = 21.6 Hz, 4C), 83.1 (2C), 79.3 (2C), 56.7, 51.8 (2C), 34.0

	(2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3309, 2954, 1738, 1603, 1509, 1437, 1237.
MS (EI^+, m/z)	448 (M^+), 388, 339, 304, 257.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 448.1507. found: 448.1486.

Dimethyl 2,2-bis((2-ethynylcyclopent-1-enyl)methyl)malonate **5.74c**

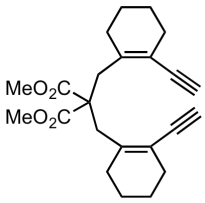


MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-A.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 85/15).
Product:	White solid.
Yield :	39%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.73 (s, 6H), 3.13 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.87-1.79 (m, 4H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.4 (2C), 147.8 (2C), 122.2 (2C), 81.6 (2C), 80.4 (2C), 56.8, 52.6 (2C), 52.5 (2C), 36.2 (2C), 25.4 (2C), 35.0 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3309, 2952, 1742, 1205.
MS (EI^+, m/z)	340 (M^+), 280, 249, 221.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 340.1678. found: 340.1675.

Dimethyl 2,2-bis((2-ethynylcyclohex-1-enyl)methyl)malonate **5.74d**



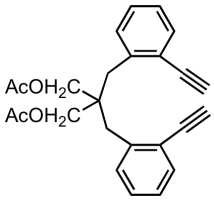
MF: $C_{23}H_{28}O_4$

MW = 368.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-A.**
Purification:	flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 85/15).
Product:	White solid.
Yield :	74%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.71 (s, 6H), 3.13 (s, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.17 (bs, 4H), 1.99 (bs, 4H), 1.55 (bs, 8H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.9 (2C), 142.5 (2C), 118.1 (2C), 84.2 (2C), 79.8 (2C), 57.9, 52.3 (2C), 41.3 (2C), 30.6 (2C), 29.2 (2C), 22.4 (2C), 22.0 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3313, 2933, 1737, 1436, 1235.

MS (EI^+, m/z)	368 (M^+), 309, 277, 249.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 368.1988. found: 368.1995.

2,2-bis(2-Ethynylbenzyl)propane-1,3-diyl diacetate **5.74e**



MF: $C_{25}H_{24}O_4$

MW = 388.5 g/mol.

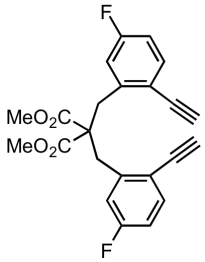
Procedure: To a solution of $LiAlH_4$ (2 eq.) in Et_2O at 0°C was added dropwise a solution of malonate (**5.72**) (1.0 eq.) in Et_2O. The reaction was monitored by TLC. Upon reaction completion (approx. 30 min.), the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Na_2SO_3. The aqueous layer was extracted twice with Et_2O. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt: 7/3) of the residue afforded the desired diol as a yellow oil in 49% yield.

To a solution of previously prepared diol (1 equiv.) in DCM were added sequentially Et_3N (4 equiv.), Ac_2O (3 equiv.) and DMAP (0.05 equiv.). The reaction was monitored by TLC. Upon reaction completion (approx. 15 min.), the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organics layers were washed with water twice, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt: 8/2) of the residue afforded the desired diacetate in 68% yield as a white solid.

Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).
Product:	White solid.
Yield :	34% (over two steps)
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.48 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 0.9 Hz, 2H), (7.28, td, *J* = 7.7 Hz, *J* = 0.9 Hz, 2H), 7.21- 7.15 (m, 4H), 4.14 (s, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 1.97 (s, 6H).
^{13}C NMR (δ,ppm)	170.6 (2C), 139.8 (2C), 133.1 (2C), 130.6 (2C), 128.6 (2C),

($CDCl_3$, 100 MHz)	126.4 (2C), 123.5 (2C), 82.9 (2C), 81.1 (2C), 66.1 (2C), 43.7, 37.3 (2C), 20.8 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3309, 2929, 1745, 1485, 1366, 1229, 1041.
MS (EI^+, m/z)	388 (M^+), 285, 266, 255.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 388.1704. found: 388.1704.

Dimethyl 2,2-bis(2-ethynyl-5-fluorobenzyl)malonate **5.74f**

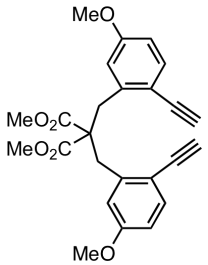


MF: $C_{23}H_{18}O_4F_2$

MW = 396.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-A.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Product:	Yellow oil.
Yield :	43%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.45 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2H), 6.91 (td, *J* = 8.6 Hz, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.64 (s, 6H), 3.57 (s, 4H), 3.20 (s, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.6 (2C), 162.3 (d, *J* = 252.6 Hz, 2C), 142.0 (d, *J* = 8.4 Hz, 2C), 134.4 (d, *J* = 9.0 Hz, 2C), 119.5 (d, *J* = 2.9 Hz, 2C), 117.4 (d, *J* = 22.8 Hz, 2C), 114.1 (d, *J* = 22.0 Hz, 2C), 81.3 (2C), 81.1 (2C), 60.0, 52.5 (2C), 37.9 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3311, 2953, 1739, 1608, 1489, 1265, 1173, 1047.
MS (EI^+, m/z)	396 (M^+), 365, 337, 333, 305, 277.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 396.1173. found: 396.1165.

Dimethyl 2,2-bis(2-ethynyl-5-methoxybenzyl)malonate	**5.74g**



MF: $C_{25}H_{24}O_6$

MW = 420.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-A.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 8/2).

Product: White solid.

Yield : 78%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.64 (s, 6H), 3.58 (s, 4H), 3.14 (s, 2H).

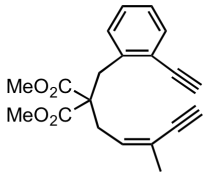
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.0 (2C), 159.5 (2C), 141.2 (2C), 134.0 (2C), 115.6 (2C), 112.7 (2C), 100.1 (2C), 82.4 (2C), 79.9 (2C), 60.1, 55.2 (2C), 52.4 (2C), 38.0 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3316, 2952, 1737, 1606, 1496, 1240.

MS (EI^+, m/z): 420 (M^+), 389, 357, 329, 301, 275.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 420.1573.
found: 420.1582.

(*Z*)-Dimethyl 2-(2-ethynylbenzyl)-2-(3-methylpent-2-en-4-ynyl)malonate	**5.76a**



MF: $C_{20}H_{20}O_4$

MW = 324.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-D.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 8/2).

Product: White solid.

Yield : 74%

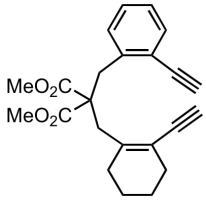
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.48 (dd, *J* = 7.5Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.55 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.2 (2C), 138.7, 133.4, 133.2, 129.9, 128.7, 126.8, 123.4, 120.4, 82.5, 82.4, 81.3, 81.1, 59.0, 52.4 (2C), 36.6, 34.4, 23.2.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3311, 2953, 1738, 1202.

MS (EI^+, m/z)	324 (M^+), 293, 264, 233.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 324.1369. found: 324.1369.

(*Z*)-Dimethyl 2-(2-ethynylbenzyl)-2-(3-methylpent-2-en-4-ynyl)malonate **5.76b**

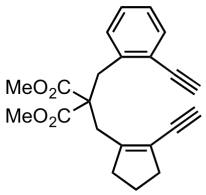


MF: $C_{23}H_{24}O_4$

MW = 364.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-D.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 85/15).
Product:	White solid.
Yield :	57%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.19 (bs, 2H), 2.00 (bs, 2H), 1.57 (bs, 4H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.4, 142.7, 139.4, 132.8, 130.0, 128.5, 126.5, 123.2, 118.4, 84.1, 82.4, 81.1, 80.0, 59.1, 52.3, 41.2, 38.1, 30.5, 29.5, 22.5, 22.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2951, 1731, 1204.
MS (EI^+, m/z)	364 (M^+), 333, 304, 273.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 364.1675. found: 364.1664.

Dimethyl 2-(2-ethynylbenzyl)-2-((2-ethynylcyclopent-1-enyl)methyl)malonate **5.76c**



MF: $C_{22}H_{22}O_4$

MW = 350.4 g/mol.

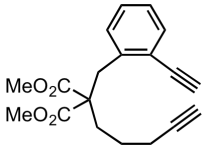
Procedure:	See the general procedure **5-D.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 85/15).
Product:	Yellow oil.
Yield :	66%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.46 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.6 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (t, J =

	7.3 Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.3 (2C), 148.4, 139.1, 132.9, 130.1, 128.6, 126.6, 123.3, 122.2, 82.3, 81.8, 81.1, 80.3, 58.7, 52.4 (2C), 37.6, 36.2, 35.7, 35.5, 22.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3311, 2952, 1738, 1436, 1264.
MS (EI^+, m/z)	350 (M^+), 319, 290, 275, 259.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 350.1518. found: 350.1509.

Dimethyl 2-(2-ethynylbenzyl)-2-(pent-4-ynyl)malonate **5.76d**

MF: $C_{19}H_{20}O_4$

MW = 312.4 g/mol.

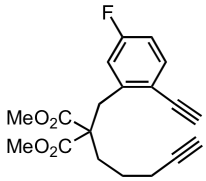


Procedure:	See the general procedure **5-D.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Product:	Yellow solid.
Yield :	52%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.48 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.18 (td, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.95-1.89 (m, 3H), 1.62-1.54 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.5, 138.7, 133.3, 129.7, 128.7, 126.8, 123.3, 83.7, 82.3, 81.0, 68.6, 58.9, 52.4, 36.2, 31.8, 24.0, 18.7.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3313, 2952, 1739, 1264, 1173.
MS (EI^+, m/z)	312 (M^+), 279, 253, 221.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 312.1362. found: 312.1376.

Dimethyl 2-(2-ethynyl-5-fluorobenzyl)-2-(pent-4-ynyl)malonate **5.76e**

MF: $C_{19}H_{19}O_4F$

MW = 330.4 g/mol.



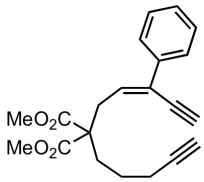
Procedure:	See the general procedure **5-D.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Product:	Colorless solid.
Yield :	85%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.52 (dd, *J* = 8.6 Hz, 5.9 Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.19 (td, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.96-1.92 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.2 (2C), 162.3 (d, *J* = 250.1 Hz), 141.6 (d, *J* = 9.0 Hz), 134.9 (d, *J* = 8.5 Hz), 119.4 (d, *J* = 2.8 Hz), 116.9 (d, *J* = 22.8 Hz), 114.3 (d, *J* = 21.2 Hz), 83.6, 81.4, 80.9, 68.8, 58.9, 52.5 (2C), 36.4, 32.1, 24.0, 18.7.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2953, 1739, 1174.
MS (EI^+, m/z)	299 (M^+ -OMe), 271, 239.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 299.1084. found: 299.1089 (-OMe).

***(E)*-Dimethyl 2-(pent-4-ynyl)-2-(3-phenylpent-2-en-4-ynyl)malonate**	**5.76f**

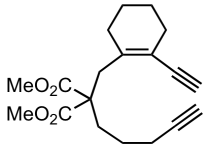
MF: $C_{21}H_{22}O_4$

MW = 338.4 g/mol.



Procedure:	See the general procedure **5-D.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Product:	Yellow oil.
Yield :	73%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.56 (td, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.37 (s, 1H), 3.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.22 (td, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.93 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.58-1.50 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.4 (2C), 137.4, 133.1, 128.4 (2C), 128.0, 126.2 (2C), 125.9, 83.9, 83.6, 80.4, 68.7, 57.5, 52.6 (2C), 34.5, 32.4, 23.6, 18.7.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2933, 1738, 1434, 1264.
MS (EI^+, m/z)	338 (M^+), 280, 291.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 338.1518. found: 338.1502.

Dimethyl 2-((2-ethynylcyclohex-1-enyl)methyl)-2-(pent-4-ynyl)malonate	**5.76g**



MF: $C_{19}H_{24}O_4$

MW = 316.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-D.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Product: Yellow oil.

Yield : 73%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 3.73 (s, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 4H), 1.98-1.93 (m, 3H), 1.88 (bs, 2H), 1.57-1.48 (m, 6H).

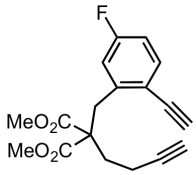
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 172.0 (2C), 141.7, 118.8, 84.0, 83.8, 80.1, 68.4, 57.2, 52.3 (2C), 39.5, 32.3, 30.5, 29.3, 23.9, 22.4, 22.1, 18.8.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3313, 2949, 1739, 1174.

MS (EI^+, m/z): 316 (M^+), 285, 257, 225.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 316.1675.
found: 316.1672.

Dimethyl 2-(but-3-ynyl)-2-(2-ethynyl-5-fluorobenzyl)malonate	**5.76k**



MF: $C_{18}H_{17}O_4F$

MW = 316.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-D.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Product: Yellow oil.

Yield : 76%

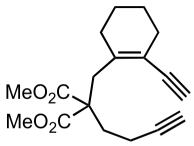
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.47 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.95 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.8 (2C), 162.4 (d, *J* = 250.5 Hz), 141.2 (d, *J* = 8.1 Hz), 134.9 (d, *J* = 8.9 Hz), 119.5 (d, *J* = 3.3 Hz), 116.8 (d, *J* = 22.5 Hz), 114.4 (d, *J* = 22.4 Hz), 83.2, 81.3, 81.2, 68.6, 58.5, 52.5 (2C), 36.6, 31.9, 14.6.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3313, 2953, 1737, 1607, 1434, 1266, 1235, 1203, 1174.

MS (EI^+, m/z)	316 (M^+), 285, 252, 225.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 316.1111. found: 316.1117.

Dimethyl 2-(but-3-ynyl)-2-((2-ethynylcyclohex-1-enyl)methyl)malonate **5.76l**

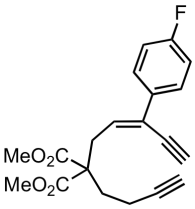


MF: $C_{18}H_{22}O_4$

MW = 316.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-D.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Product:	Yellow oil.
Yield :	76%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.74 (s, 6H), 3.12 (s, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 4H), 1.95 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.87 (bs , 2H), 1.57-1.55 (m, 4H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.6 (2C), 141.3, 119.1, 83.9, 83.7, 80.5, 68.4, 56.7, 52.5 (2C), 39.6, 32.1, 30.5, 29.2, 22.4, 22.0, 14.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2938, 1738, 1436, 1197.
MS (EI^+, m/z)	302 (M^+), 271, 243, 227, 214.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 302.1518. found: 302.1517.

(*E*)-Dimethyl 2-(but-3-ynyl)-2-(3-(4-fluorophenyl)pent-2-en-4-ynyl)malonate **5.76m**



MF: $C_{18}H_{22}O_4$

MW = 342.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-D.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Product:	Yellow oil.
Yield :	84%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	δ 7.55-7.51 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.40 (s, 1H), 3.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.0, 162.7 (d, *J* = 247.5 Hz), 133.4 (d, *J* = 3.5 Hz), 132.5, 127.9 (d, *J* = 8.0 Hz), 125.1, 115.3 (d, *J* = 21.7 Hz), 84.4, 83.1, 80.1, 68.9, 57.1, 52.7, 34.7, 32.2, 14.2.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3313, 2954, 1738, 1604, 1509, 1436, 1237.

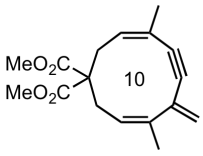
MS (EI^+, m/z)	342 (M^+), 283.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 342.1267. found: 342.1261.

The catalysis was performed following the procedure **5-E** :

General procedure 5-E for the gold catalyzed formation of cycloalkynes:

To a solution of the substrate (1.0 eq.) in $CDCl_3$ (0.1 M.)in an NMR tube was added $XPhosAuNTf_2$ (0.04 eq.). The NMR tube was plunged in an oil bath and the reaction mixture was heated to reflux. The reaction was periodically monitored by ^1H NMR spectroscopy. Once the substrate has been consumed, the reaction was quenched by the addition of Et_3N, concentrated in *vacuo* and purified by Flash Chromatography (SiO_2).

(3*Z*,8*Z*)-Dimethyl 4,8-dimethyl-7-methylenecyclodeca-3,8-dien-5-yne-1,1-dicarboxylate	**5.71**

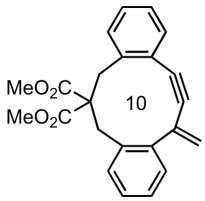


MF: $C_{17}H_{20}O_4$

MW = 288.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-E.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Reaction Time:	8 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	85%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.69 (td, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.5Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 14.3 Hz, 12.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.54 (ddt, *J* = 14.3 Hz, *J* = 3.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.3, 170.0, 136.3, 133.7, 128.4, 124.1, 123.7, 119.6, 95.9, 94.3, 58.7, 51.6, 51.4, 32.1, 30.6, 23.6, 19.7.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1742, 1440, 1205.
MS (EI^+, m/z)	288 (M^+), 256, 229, 213.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 288.1362. found: 288.1372.

Cycloalkyne	**5.73**



MF: $C_{17}H_{20}O_4$

MW = 360.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 8/2).

Reaction Time: 2 h.

Product: White solid.

Yield : 98%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.34-7.31 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.71 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H).

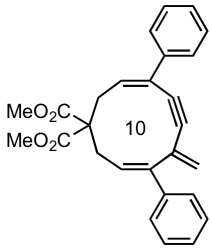
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 173.2, 170.1, 142.8, 142.0, 134.1, 132.1, 131.4, 129.8, 129.4, 128.7, 128.3, 128.0, 127.2, 127.1, 123.8, 122.4, 96.9, 95.6, 61.4, 52.9, 51.8, 36.8, 35.0.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2929, 1740.

MS (EI^+, m/z): 360 (M^+), 301, 285, 269, 241, 228, 215.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 360.1362.
found: 360.1331.

(3*Z*,8*Z*)-dimethyl 7-methylene-4,8-diphenylcyclodeca-3,8-dien-5-yne-1,1-dicarboxylate	**5.75a**



MF: $C_{27}H_{24}O_4$

MW = 412.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 85/15).

Reaction Time: 17 h.

Product: Yellow oil.

Yield : 95%

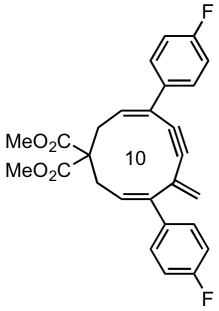
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.39-7.30 (m, 8H), 6.46 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.86 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 12.9 Hz, 1H),

	3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.23 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 14.5 Hz, 5.6 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.1, 170.7, 144.6, 142.9, 135.8, 133.7, 129.9, 129.3, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 127.5 (2C), 126.4, 126.0, 125.6, 99.9, 93.4, 60.5, 52.8, 52.5, 34.3, 32.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2954, 1742, 1438, 1203.
MS (EI^+, m/z)	412 (M^+), 380, 353, 321.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 412.1663. found: 412.1657.

(3*Z*,8*Z*)-Dimethyl 4,8-bis(4-fluorophenyl)-7-methylenecyclodeca-3,8-dien-5-yne-1,1-dicarboxylate **5.75b**

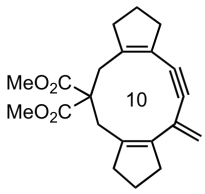
MF: $C_{27}H_{22}O_4F_2$

MW = 448.5 g/mol.



Procedure:	See the general procedure **5-E.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 85/15).
Reaction Time:	2 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	89%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.58-7.53 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 4H), 6.37 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.29 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.82 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 7.2 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.0, 170.6, 162.8 (d, *J* = 248.0 Hz), 162.4 (*J* = 246.6 Hz), 143.5, 138.8 (d, *J* = 3.3 Hz), 133.4, 131.9, 130.6 (d, *J* = 8.1 Hz, 2C), 129.1, 128.8, 127.6 (d, *J* = 8.1 Hz, 2C), 126.5, 125.8, 115.4 (d, *J* = 21.7 Hz, 2C), 114.9 (d, *J* = 21.4 Hz, 2C), 99.8, 93.3, 60.4, 52.8, 52.6, 34.2, 32.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2956, 2929, 1740, 1509, 1237.
MS (EI^+, m/z)	448 (M^+),388, 329.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 448.1507. found: 448.1498.

Cycloalkyne	**5.75c**



MF: $C_{21}H_{24}O_4$

MW = 340.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E** with 0.08 eq. of catalyst.

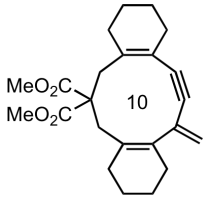
Product: White solid.

Yield : 70% (NMR Yield)

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.35 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.50-2.24 (m, 6H), 1.88-1.66 (m, 4H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.5, 169.9, 152.1, 139.5, 136.8, 126.8, 123.8, 118.1, 98.7, 92.9, 58.2, 52.3, 52.1, 38.6, 37.8, 35.6, 34.6, 33.8, 32.2, 23.1, 21.4.

Cycloalkyne	**5.75d**



MF: $C_{23}H_{28}O_4$

MW = 368.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Reaction Time: 18 h.

Product: Colorless oil.

Yield : 82%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.40 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.22-1.90 (m, 6H), 1.67-1.46 (m, 8H).

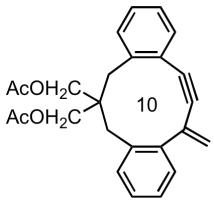
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 174.4, 170.5, 146.3, 136.5, 132.6, 131.4, 119.8, 118.4, 96.9, 95.9, 58.1, 52.7, 52.0, 41.9, 35.3, 33.1, 31.1, 29.1, 27.7, 23.0, 22.9, 22.9, 22.0.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3313, 2933, 1738, 1434, 1222.

MS (EI^+, m/z): 368 (M^+), 336, 309, 277, 249.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 368.1988.
found: 368.1993.

Cycloalkyne	**5.75e**



MF: $C_{25}H_{24}O_4$

MW = 388.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).

Reaction Time: 1 h.

Product: Colorless oil.

Yield : 90%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.38-7.32 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 4H), 5.70 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

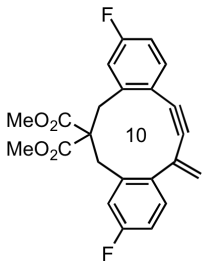
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.9, 170.3, 143.4, 142.2, 135.0, 131.8, 131.7, 129.4, 128.5, 128.3, 128.1, 126.9, 126.9, 123.5, 122.4, 97.1, 95.6, 66.9, 66.6, 42.3, 36.5, 36.3, 21.0, 20.7.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2959, 2928, 1745, 1230.

MS (EI^+, m/z): 388 (M^+), 267, 255, 228.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 388.1704.
found: 388.1675.

Cycloalkyne	**5.75f**



MF: $C_{23}H_{18}O_4F_2$

MW = 396.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Reaction Time: 1 h.

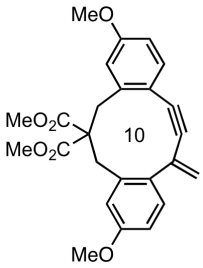
Product: Yellow oil.

Yield : 98%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.34 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.1 Hz, 6.0 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 8.9 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.57 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.68

	(d, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.44 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.4, 169.5, 162.3 (d, *J* = 247.8 Hz), 162.0 (d, *J* = 250.0 Hz), 145.1 (d, *J* = 8.0 Hz), 137.9 (d, *J* = 3.5 Hz), 136.2 (d, *J* = 7.7 Hz), 130.8 (d, *J* = 8.4 Hz), 130.2 (d, *J* = 8.8 Hz), 130.2, 122.3, 119.8 (d, *J* = 3.1 Hz), 119.2 (d, *J* = 22.2 Hz), 116.6 (d, *J* = 21.7 Hz), 114.3 (d, *J* = 21.9 Hz), 114.2 (d, *J* = 21.0 Hz), 96.4, 94.5, 61.1, 53.0, 51.9, 36.7, 34.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1741, 1490, 1266, 1173.
MS (EI^+, m/z)	396 (M^+), 337, 305, 277.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 396.1173. found: 396.1192.

Dimethyl 2,2-bis(2-ethynyl-5-methoxybenzyl)malonate	**5.75g**

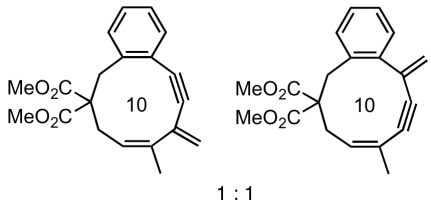


MF: $C_{25}H_{24}O_6$

MW = 420.5 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-E.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Reaction Time:	8 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	81%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.30-7.24 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.74-6.73 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	173.1, 170.0, 159.4, 159.3, 144.5, 135.4, 134.9, 131.0, 130.4, 129.9, 120.1, 118.0, 116.1, 115.6, 112.7, 112.3, 96.2, 95.4, 61.4, 55.3, 55.1, 52.8, 51.9, 36.7, 35.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 1741, 1606, 1493, 1240.
MS (EI^+, m/z)	420(M^+), 389, 361, 345, 329, 301.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 420.1573. found: 420.1563.

Mixtures of cycloalkynes	**5.77a and 5.77a'**



MF: $C_{20}H_{20}O_4$

MW = 324.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 8/2).

Reaction Time: 6 h.

Product: Pale yellow oil (1:1 mixture of isomers).

Yield : 85%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.34-7.30 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 4H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 5.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.12 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 14.3 Hz, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

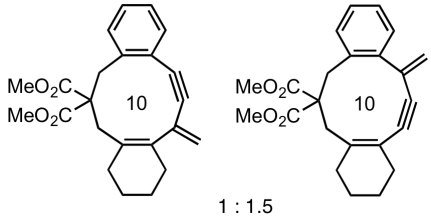
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 172.8, 171.1, 170.8, 170.6, 142.1, 141.9, 137.5, 136.0, 134.1, 131.6, 131.3, 130.2, 129.6, 129.5, 129.4, 128.3, 128.1, 127.2, 127.1, 124.8, 124.5, 124.0, 122.5, 120.3, 97.2, 96.9, 96.8, 94.2, 61.0, 60.8, 53.4, 52.7, 52.2, 51.9, 37.0, 35.9, 33.1, 30.2, 24.3, 20.2.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2955, 1741, 1209.

MS (EI^+, m/z): 324 (M^+), 292, 268, 242, 230, 219, 202.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 324.1369.
found: 342.1354.

Mixtures of cycloalkynes	**5.77b and 5.77b'**



MF: $C_{23}H_{24}O_4$

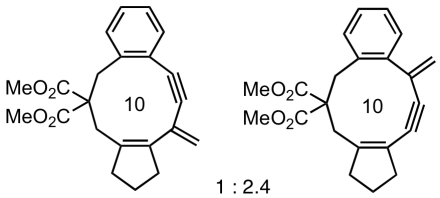
MW = 364.4 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/Et_2O: 85/15).

Reaction Time:	0.5 h
Product:	White solid (1:1.5 mixture of isomers).
Yield :	57%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***major:***	6.83-6.80 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.33 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.19-1.95 (m, 4H), 1.75-1.26 (m, 4H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) m***ajor:***	173.4, 170.6, 146.5, 142.7, 134.2, 131.9, 129.8, 129.2, 128.1, 127.0, 120.7, 119.7, 98.7, 94.9, 60.3, 52.8, 52.1, 37.5, 35.9, 32.9, 27.6, 22.8, 21.9.
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***minor:***	7.31-7.15 (m, 4H), 5.55 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.19-1.95 (m, 3H), 1.75-1.26 (m, 4H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***minor:***	174.2, 170.1, 143.1, 136.0, 132.2, 132.1, 131.8, 128.6, 127.7, 127.0, 120.9, 119.6, 98.0, 94.0, 59.1, 53.1, 51.7, 41.3, 39.9, 34.7, 31.1, 23.8, 23.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 1740, 1492, 1265, 1178.
MS (EI^+, m/z)	380 (M^+), 336, 291.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 364.1675. found: 364.1661.

Mixture of cycloalkynes **5.77c and 5.77c'**



MF: $C_{22}H_{22}O_4$

MW = 350.4 g/mol.

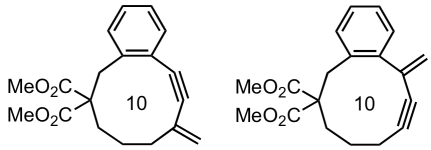
Procedure:	See the general procedure **5-E.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Reaction Time:	1 h.
Product:	Yellow oil (1:2.4 mixture of isomers).
Yield :	85%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***major:***	7.32-7.30 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.35-0.81 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***major:***	172.1, 169.8, 152.8, 142.1, 133.2, 130.8, 128.8, 128.6, 127.1, 125.9, 122.3, 119.8, 98.3, 94.2, 59.2, 51.7, 51.2, 37.5, 35.6, 32.7, 29.5, 22.2.

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***minor:***	Characteristic signals: 5.50 (s, 1H), 5.39 (s, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***minor:***	172.1, 169.8, 140.9, 138.3, 136.2, 130.5, 128.2, 127.2, 126.2, 125.6, 122.9, 118.1, 95.6, 92.6, 58.9, 52.4, 52.1, 37.6, 34.8, 34.4, 33.9, 28.7.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2955, 1737, 1236.
MS (EI^+, m/z)	350 (M^+), 319, 290, 275, 259.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 350.1518. found: 350.1525.

Mixture of cycloalkynes **5.77d and 5.77d'**

MF: $C_{19}H_{20}O_4$

MW = 312.4 g/mol.



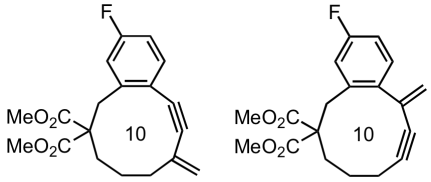
10 : 1

Procedure:	See the general procedure **5-E.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Reaction Time:	6 h.
Product:	Yellow oil. (10:1 mixture of isomers, only the major product is described)
Yield :	86%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***major:***	7.36-7.33 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.31-2.12 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***major:***	171.6, 170.9, 140.0, 131.5, 131.1, 130.5, 128.4, 127.1, 124.4, 118.2, 95.0, 93.3, 60.2, 52.4, 51.9, 35.2, 33.3, 31.4, 21.4.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 1740, 1435, 1265, 1177.
MS (EI^+, m/z)	312 (M^+), 252, 236, 222.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 312.1362. found: 312.1355.

Mixture of cycloalkynes	**5.77e and 5.77e'**

MF: $C_{19}H_{19}O_4F$

MW = 330.4 g/mol.



20 : 1

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Reaction Time: 6 h.

Product: Yellow oil (20:1 mixture of isomers, only the major product is described).

Yield : 84%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***major:*** 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***major:*** 171.4, 170.7, 162.3 (d, *J* = 248.6 Hz), 142.8 (d, *J* = 8.1 Hz), 132.1 (d, *J* = *8*.9 Hz), 131.4, 130.6 (*J* = 3.8 Hz), 118.4, 118.2 (d, *J* = 22.1 Hz), 114.4 (d, *J* = 22.1 Hz), 94.8, 92.2, 60.0, 52.5, 52.1, 35.2, 33.2, 31.4, 21.4.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2954, 1740, 1263.

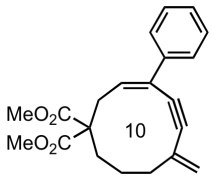
MS (EI^+, m/z) 330 (M^+), 299.

HRMS (EI^+, m/z) calculated: 330.1267.
found: 330.1275.

(*Z*)-Dimethyl 7-methylene-4-phenylcyclodec-3-en-5-yne-1,1-dicarboxylate	**5.77f**

MF: $C_{21}H_{22}O_4$

MW = 338.4 g/mol.



Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Reaction Time: 13 h.

Product: Yellow solid.

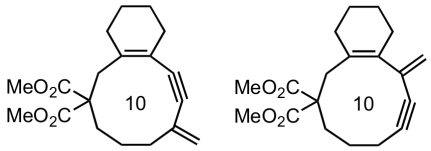
Yield : 87%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.57-7.54 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.28 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 14.8 Hz, 6.3 Hz, 1H), 2.38-2.20 (m, 3H), 1.59-1.47 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.2, 170.1, 135.4, 130.9, 130.7, 129.3 (2C), 127.4 (2C), 127.2, 125.1, 117.8, 96.5, 90.8, 67.8, 57.9, 51.6 (2C), 33.0, 31.0, 30.7, 20.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1738, 1435, 1262, 1201.
MS (EI^+, m/z)	338 (M^+), 279, 218.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 338.1518. found: 318.1530.

Dimethyl 2-((2-ethynylcyclohex-1-enyl)methyl)-2-(pent-4-ynyl)malonate — **5.77g and 5.77g'**

MF: $C_{19}H_{24}O_4$

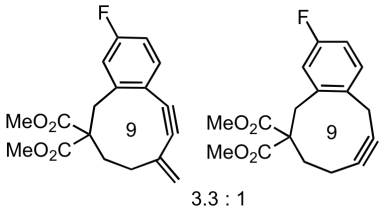
MW = 316.4 g/mol.



5.7 : 1

Procedure:	See the general procedure **5-E.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Reaction Time:	5 h.
Product:	Yellow oil (20:1 mixture of isomers, only the major product is described).
Yield :	76%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.00 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.32-1.18 (m, 15H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.1, 170.9, 141.9, 131.7, 119.5, 116.0, 95.2, 92.4, 57.6, 51.4, 51.1, 36.4, 32.7, 31.1, 31.1, 28.2, 21.9, 21.2, 20.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2935, 1738, 1458, 1197.
MS (EI^+, m/z)	316 (M^+),284, 256, 226.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 316.1675. found: 316.1687.

Mixture of cycloalkynes	**5.77k and 5.77k'**



MF: $C_{18}H_{17}O_4F$

MW = 316.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Reaction Time: 5 h.

Product: Yellow solid. (3.3:1 mixture of isomers).

Yield : 88%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***major:*** 7.23 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***major:*** 171.2, 162.4 (d, *J* = 249.9 Hz), 145.3 (d, *J* = 7.7 Hz), 131.9, 129.5 (d, *J* = 8.7 Hz), 120.4 (d, *J* = 3.2 Hz), 118.4 (d, *J* = 22.4 Hz), 115.2, 114.5 (d, *J* = 22.0 Hz), 102.0, 99.8, 60.7, 52.5 (2C), 36.5, 32.2, 29.7.

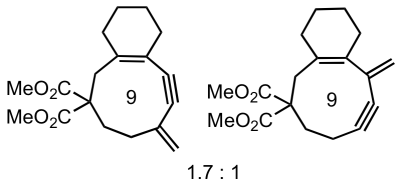
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***minor:*** 6.53 (dd, *J* = 10.3 Hz, 2.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.28 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2954, 1739, 1243.

MS (EI^+, m/z) 316 (M^+), 285, 252, 225.

HRMS (EI^+, m/z) calculated: 316.1111.
found: 316.1118.

Mixture of cycloalkynes	**5.77l and 5.77l'**



MF: $C_{18}H_{22}O_4$

MW = 316.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Reaction Time: 5 h.

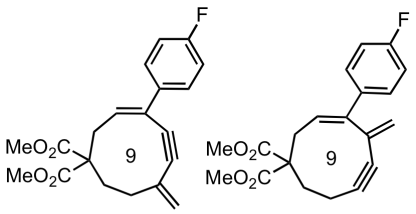
Product: Yellow oil.

Yield : 88% (1.7:1 mixture of isomers).

^{1}H NMR (δ,ppm) 4.99 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.91 (bs, 2H), 2.35 (bs,

($CDCl_3$, 400 MHz)	4H), 2.10 (bs, 2H), 1.92 (bs, 2H), 1.58 (bs, 4H).
major:	
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.9, 146.2, 132.9, 120.3, 114.0, 105.0, 99.8, 59.3, 52.4 (2C), 38.4, 33.0, 32.2, 30.1, 27.2, 22.6, 21.8.
major:	
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.20 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.35-1.58 (m, 12H).
major:	
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.9, 137.4, 132.7, 132.5, 115.2, 100.5, 94.1, 57.9, 52.4 (2C), 40.0, 32.5, 30.5, 30.4, 23.1, 22.9, 17.2.
major:	
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2934, 1738, 1435, 1222.
MS (EI^+, m/z)	302 (M^+), 271, 243, 227.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 302.1518. found: 302.1509.

(*Z*)-Dimethyl 4-(4-fluorophenyl)-7-methylenecyclonon-3-en-5-yne-1,1-dicarboxylate and (*Z*)-dimethyl 4-(4-fluorophenyl)-5-methylenecyclonon-3-en-6-yne-1,1-dicarboxylate **5.77m and 5.77m'**



5.2 : 1

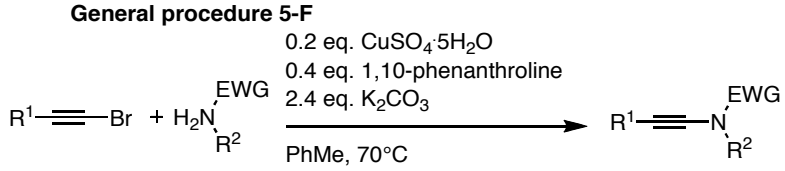
MF: $C_{18}H_{22}O_4$

MW = 342.4 g/mol.

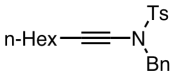
Procedure:	See the general procedure **5-E.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).
Reaction Time:	3.5 h.
Product:	Yellow Solid (5.2:1 mixture of isomers, only the major product is described).
Yield :	82%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.53-7.49 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	171.4, 162.8 (d, *J* = 248.5 Hz), 133.7 (d, *J* = 2.0 Hz), 132.2, 131.3 (d, *J* = 3.1 Hz), 129.3, 127.6 (d, *J* = 8.1 Hz), 115.9, 115.4 (d, *J* = 22.0 Hz), 104.7, 99.6, 59.5, 52.6, 32.9, 32.7, 30.2.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 1737, 1509, 1237.
MS (EI^+, m/z)	342 (M^+), 282.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 342.1267. found: 342.1275.

Partie 2 : Couplage intermoléculaire alcyne-alcyne - Homodimérisation d'ynamides catalysée à l'or(I):

The general procedure **5-F** describes the synthesis of the starting ynamides :

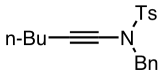


General procedure 5-F for the ynamide synthesis : To a solution of the corresponding carbamate (1.0 eq.) in toluene (0.5 M.) was sequentially added $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.2 eq.), K_2CO_3 (2.4 eq.), 1,10-phenanthroline (0.4 eq.) and the bromoalkyne (1.2 eq.). The reaction was stirred at 70°C. Upon reaction completion, the reaction mixture was filtered on Celite with AcOEt, then concen trated *in vacuo*. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (pentane/Et2O) to afford the pure desire product.

N-Benzyl-N-(oct-1-ynyl)-4-methylbenzenesulfonamide	**5.148**
	MF: $C_{22}H_{27}NO_2S$ MW = 369.5 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-F.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 pure PE, then PE/AcOEt : 8/2).
Product:	White solid.
Yield :	84%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.74 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.36-7.28 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 1.36 (quin. , 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.27-1.20 (m, 6H), 0.87 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz).
Previously described:	Dooleweerdt, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447.

***N*-Benzyl-*N*-(hex-1-ynyl)-4-methylbenzenesulfonamide**	**5.153a**



MF: $C_{20}H_{23}NO_2S$

MW = 341.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-F.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 pure PE, then PE/AcOEt : 8/2).

Product: White solid.

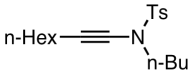
Yield : 67%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 7H), 4.44 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (quin. , *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (sextet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 144.4, 135.0, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.2, 127.8 (3C), 73.5, 71.0, 55.7, 30.9, 21.8 (2C), 18.2, 13.6.

HRMS (ES, m/z): calculated: 380.1087 ($M+K^+$).
found: 380.1089 ($M+K^+$).

***N*-Butyl-4-methyl-*N*-(oct-1-ynyl)benzenesulfonamide**	**5.153b**



MF: $C_{19}H_{29}NO_2S$

MW = 335.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-F.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 pure PE, then PE/AcOEt : 8/2).

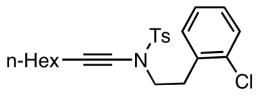
Product: White solid.

Yield : 73%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.92 (t, 3 H, J = 7.2 Hz), 0.94 (t, 3 H, J = 7.2 Hz), 1.22-1.60 (m, 10 H), 1.63 (quint, 2 H, J = 6.9 Hz), 2.31 (t, 2 H, J = 6.9 Hz), 3.36 (t, 2 H, J = 7.2 Hz), 8.13 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 8.44 (d, 2 H, J = 9.0 Hz).

previously described: Zhang, X.; Zhang, Y.;Hsung, R.-P.;Kurtz, K.C.M.; Oppenheimer, J.;Petersen, M.E.;Sagamanova, I.K.;Shen, L.; Tracey, M.R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170.

***N*-(2-Chlorophenethyl)-4-methyl-*N*-(oct-1-ynyl)benzenesulfonamide**	**5.153c**



MF: $C_{23}H_{28}ClNO_2S$

MW = 418.0 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-F.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 pure PE, then PE/AcOEt : 8/2).

Product: White solid.

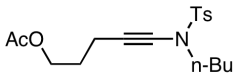
Yield : 76%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 3.54 (dd, *J* = 8.8 Hz, 7.4 Hz, 2H), 3.04 (dd, *J* = 8.8 Hz, 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 144.5, 135.6, 135.0, 134.3, 131.5, 129.8 (2C), 129.7, 128.5, 127.8 (2C), 127.2, 73.0, 71.1, 51.0, 32.5, 31.6, 29.1, 28.7, 22.8, 21.8, 18.7, 14.3.

HRMS (ES, m/z): calculated: 440.1427 ($M+Na^+$).
found: 440.1423 ($M+Na^+$).

5-(*N*-Butyl-4-methylphenylsulfonamido)pent-4-ynyl acetate	**5.153d**



MF: $C_{18}H_{24}NO_4S$

MW = 351.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-F.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 pure PE, then PE/AcOEt : 6/4).

Product: White solid.

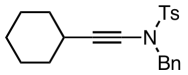
Yield : 65%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.2, 144.5, 134.9, 129.9 (2C), 127.8 (2C), 68.8, 63.3, 51.3, 30.0, 28.3, 21.8, 21.1, 19.6, 19.6, 15.5, 13.8.

HRMS (ES, m/z): calculated: 374.1402 ($M+Na^+$).
found: 374.1400 ($M+Na^+$).

5-(*N*-Butyl-4-methylphenylsulfonamido)pent-4-ynyl acetate	**5.161**



MF: $C_{22}H_{25}NO_2S$

MW = 367.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-F.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 pure PE, then PE/AcOEt : 8/2).

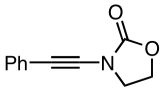
Product: White solid.

Yield : 86%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.77-7.73 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 7H), 4.44 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 1H), 1.34-1.17 (m, 5H).

Previously described: Akinori, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 570.

3-(Phenylethynyl)oxazolidin-2-one	**8.165**



MF: $C_{11}H_9NO_2$

MW = 187.2 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-F.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 pure PE, then PE/AcOEt : 6/4).

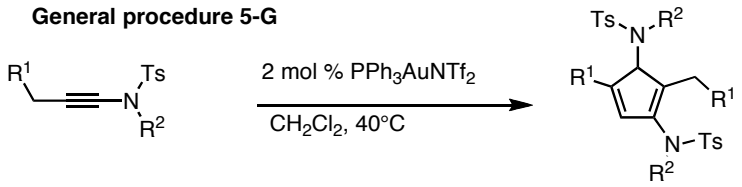
Product: White solid.

Yield : 86%

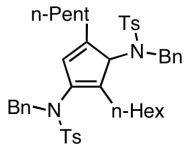
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 7.46-7.42 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 4.51-4.47 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H).

Previously described: Dooleweerdt, K.; Birkedal, H.; Ruhland, T.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447.

The cyclopentadiene synthesys was performed using the procedure described in the following scheme :

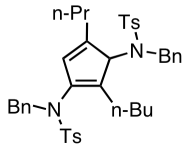


<u>General procedure 5-G for the catalysis of ynamides substituted by an alkyl chain</u> : To a vial were added the ynamide (1.0 eq.) and PPh_3AuNTf_2 (0.02 eq.) followed by CH_2Cl_2 (0.1 M.) and the vial sealed. Then the reaction was stirred at 40°C. Upon reaction completion (TLC), the reaction mixture on a silica pad with CH_2Cl_2, then concentrated *in vacuo*. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (pentane/Et2O) to afford the pure desire product.

***N*,*N*'-(2-Hexyl-4-pentyl-cyclopenta-1,4-diene-1,3-diyl)bis(*N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide)**	**8.152**
	MF: $C_{44}H_{54}N_2O_4S_2$ MW = 739.0 g/mol.
Procedure:	See the general procedure **5-G.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 8/2).
Reaction Time:	0.5 h.
Product:	Colorless solid.
Yield :	98%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26-7.11 (m, 14H), 5.36 (bs, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.50 (td, *J* = 16.2 Hz, 2.9 Hz, 1H), 1.28-1.16 (m, 6H), 1.10-0.98 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.49-0.42 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	148.8, 144.9, 143.8, 143.2, 139.0, 136.8, 136.7, 136.0, 135.7, 130.2 (2C), 129.8 (2C), 129.5 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 127.9 (4C), 127.6, 127.4 (2C), 124.5, 66.5, 53.4, 49.4, 31.8, 31.6, 30.3, 29.9, 28.3, 27.7, 26.6, 23.0, 22.6, 21.7, 21.6, 14.4, 14.2.
HRMS (ES, m/z)	calculated: 761.3423 ($M+Na^+$).

found: 761.3422 ($M+Na^+$).

***N,N'*-(2-Butyl-4-propylcyclopenta-1,4-diene-1,3-diyl)bis(*N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide)**	**8.154a**



MF: $C_{40}H_{46}N_2O_4S_2$

MW = 683.0 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-G.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 8/2).

Reaction Time: 0.5 h.

Product: White solid.

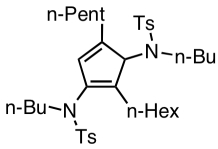
Yield : 90%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 14H), 5.36 (br q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.48 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (td, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.45 (td, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.90-0.87 (m, 1H), 0.84-0.75 (m, 2H), 0.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.37-0.25 (m, 1H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 148.6, 145.0, 143.8, 143.2, 139.0, 136.8, 136.7, 136.0, 135.6, 130.1 (2C), 129.7 (2C), 129.5 (2C), 129.0 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 127.89 (2C), 127.87 (2C), 127.5, 127.3 (2C), 124.6, 66.3, 53.3, 49.5, 31.9, 30.3, 26.3, 23.4, 21.7, 21.5, 21.3, 13.8 (2C).

HRMS (ES, m/z): calculated: 705.2797 ($M+Na^+$).
found: 705.2797 ($M+Na^+$).

***N,N'*-(2-Hexyl-4-pentyl-cyclopenta-1,4-diene-1,3-diyl)bis(*N*-butyl-4-methylbenzenesulfonamide)**	**8.154b**



MF: $C_{38}H_{58}N_2O_4S_2$

MW = 671.0 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-G.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 8/2).

Reaction Time: 1 h.

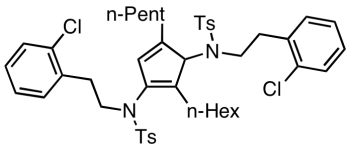
Product: Colorless oil.

Yield : 91%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 82 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.42

	(s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.41-2.26 (m, 1H), 1.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.54-1.04 (m, 22H), 0.90-0.83 (m, 12H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	148.6, 145.4, 143.6, 143.4, 138.9, 136.8, 135.2, 129.8 (2C), 129.6 (2C), 127.8 (2C), 127.5 (2C), 124.7, 66.0, 49.1, 46.2, 32.4, 31.9, 31.7, 30.9, 30.2, 30.0, 29.0, 28.3, 27.9, 26.5, 23.0, 22.6, 21.7, 20.7, 20.0, 14.3, 14.2, 13.9, 13.9.
HRMS (ES, m/z)	calculated: 693.3736 ($M+Na^+$). found: 693.3742 ($M+Na^+$).

N,N'-(2-Hexyl-4-pentyl-cyclopenta-1,4-diene-1,3-diyl)bis(*N*-(2-chlorophenethyl)-4-methylbenzenesulfonamide) — 8.154c

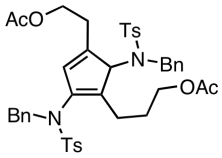


MF: $C_{46}H_{56}Cl_2N_2O_4S_2$

MW = 836.0 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-G.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 8/2).
Reaction Time:	2 h.
Product:	Colorless solid.
Yield :	76%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 4H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 4H), 7.01-6.99 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77 (dd, *J* = 16.1 Hz, 10.1 Hz, 1H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.24-1.08 (m, 10H), 0.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	148.1, 145.5, 143.8, 143.7, 138.6, 136.6, 136.6, 135.9, 135.7, 134.3, 134.2, 131.1, 131.1, 129.9 (2C), 129.7 (2C), 129.7, 129.6, 128.3, 128.2, 127.8 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 127.2, 125.7, 66.5, 49.0, 45.6, 34.4, 33.7, 31.8, 31.7, 30.5, 29.9, 29.9, 28.5, 28.2, 26.4, 23.0, 22.7, 21.7, 14.3, 14.2.
HRMS (ES, m/z)	calculated: 857.2956 ($M+Na^+$). found: 857.3089 ($M+Na^+$).

3-(4-(2-Acetoxyethyl)-2,5-bis(*N*-butyl-4-methylphenylsulfonamido)cyclopenta-1,3-dienyl)propyl acetate	**8.154d**



MF: $C_{36}H_{48}N_2O_8S_2$

MW = 703.0 g/mol.

Procedure: See the general procedure **5-G.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt : 6/4).

Reaction Time: 3 h.

Product: White solid.

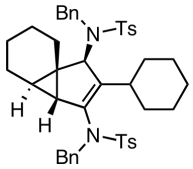
Yield : 73%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.53-1.15 (m, 14H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 6H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 171.2, 170.9, 144.8, 143.9 (2C), 143.9, 138.5, 136.4, 136.0, 130.0 (2C), 129.7 (2C), 127.7 (2C), 127.5 (2C), 126.5, 66.0, 64.4, 62.8, 49.0, 46.3, 32.5, 30.7, 28.5, 27.7, 22.8, 21.7, 21.7, 21.2, 21.0, 20.6, 19.9, 13.8, 13.8.

HRMS (ES, m/z): calculated: 725.2906 ($M+Na^+$).
found: 725.2909 ($M+Na^+$).

***rac*-(1S, 2R, 5R, 6S)-2,4-Bis(*N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide)-3-cyclohexyl-tricyclo[4.4.0.0^{1,5}]-dec-3-en**	**8. 163**

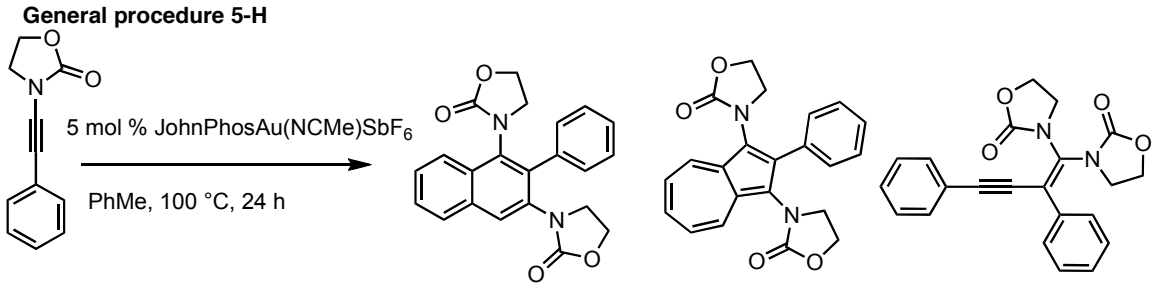


MF: $C_{44}H_{50}N_2O_4S_2$

MW = 735.0 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **5-G.**
Purification:	Flash column chromatography (PE/AcOEt : 8/2).
Reaction Time:	18 h.
Product:	Colorless oil.
Yield :	96%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 4H), 7.24-7.16 (m, 8H), 4.73 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 3H), 1.23-1.06 (m, 2H), 0.98 (br s, 1H), 0.92-0.81 (m, 6H), 0.64-0.58 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 1H), 0.05 (br s, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	143.9, 143.1, 142.9, 139.5, 139.1, 137.6, 137.4, 136.0, 131.1 (2C), 129.9 (2C), 129.5 (2C), 129.2 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 127.9 (2C), 127.6 (2C), 127.6, 68.1, 53.5, 49.2, 38.1, 34.2, 32.2, 31.6, 29.8, 29.4, 26.8, 26.7, 25.2, 23.9, 23.6, 22.3, 21.8, 21.6, 21.4.
HRMS (ES, m/z)	calculated: 757.3110 ($M+Na^+$). found: 757.3119 ($M+Na^+$).

The catalysis on the ynamide bearing an aromatic ring was performed using the procedure described in the following scheme :

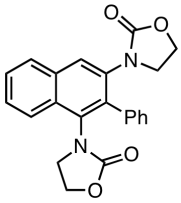


<u>General procedure 5-H for the catalysis of ynamides substituted by an aromatic ring :</u>

To a vial were added the ynamide (1.0 eq.) and JohnPhosAu(NCMe)SbF_6 (0.02 eq.) followed

by toluene (0.1 M.) and the vial sealed. Then the reaction was stirred at 100°C. Upon reaction completion (TLC), the reaction mixture on a silica pad with CH_2Cl_2, then concentrated *in vacuo*. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (pentane/Et_2O) to afford the pure desire product.

3,3'-(2-Phenylnaphthalene-1,3-diyl)dioxazolidin-2-one	**8.166**

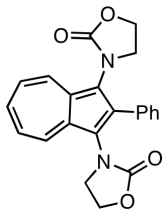


MF: $C_{22}H_{18}N_2O_4$

MW = 374.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **8-C.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 6/4, then PE/AcOEt : 4/6).
Reaction Time:	24 h.
Product:	Colorless solid.
Yield :	55%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	8.02 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 9.1 Hz, 8.2 Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 8.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 7.4 Hz, 7.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 8.7 Hz, 8.2 Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	158.1, 158.1, 138.1, 135.0, 134.1, 133.9, 132.4, 130.4, 129.3 (2C), 129.3 (2C), 129.0, 128.9 (2C), 128.9, 128.7, 122.8, 63.1, 62.6, 47.5, 46.7.
HRMS (ES, m/z)	calculated: 397.1164, ($M+Na^+$). found: 397.1161 ($M+Na^+$).

3,3'-(2-Phenylazulene-1,3-diyl)dioxazolidin-2-one	**8.167**



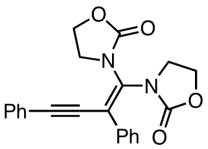
MF: $C_{22}H_{18}N_2O_4$

MW = 374.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **8-C.**

Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 6/4, then PE/AcOEt : 4/6).
Reaction Time:	24 h.
Product:	Blue solid.
Yield :	11%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	8.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.75 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.43 (br s, 2H), 3.56 (br s, 4H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	158.7 (2C), 143.1, 139.6, 134.3 (2C), 133.3 (2C), 133.0, 129.4 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 125.8 (2C), 119.2, 62.9 (2C), 47.9 (2C).
HRMS (ES, m/z)	calculated: 397.1164, ($M+Na^+$). found: 397.1168 ($M+Na^+$).

3,3'-(2,4-Diphenylbut-1-en-3-yne-1,1-diyl)dioxazolidin-2-one **8.168**



MF: $C_{22}H_{18}N_2O_4$

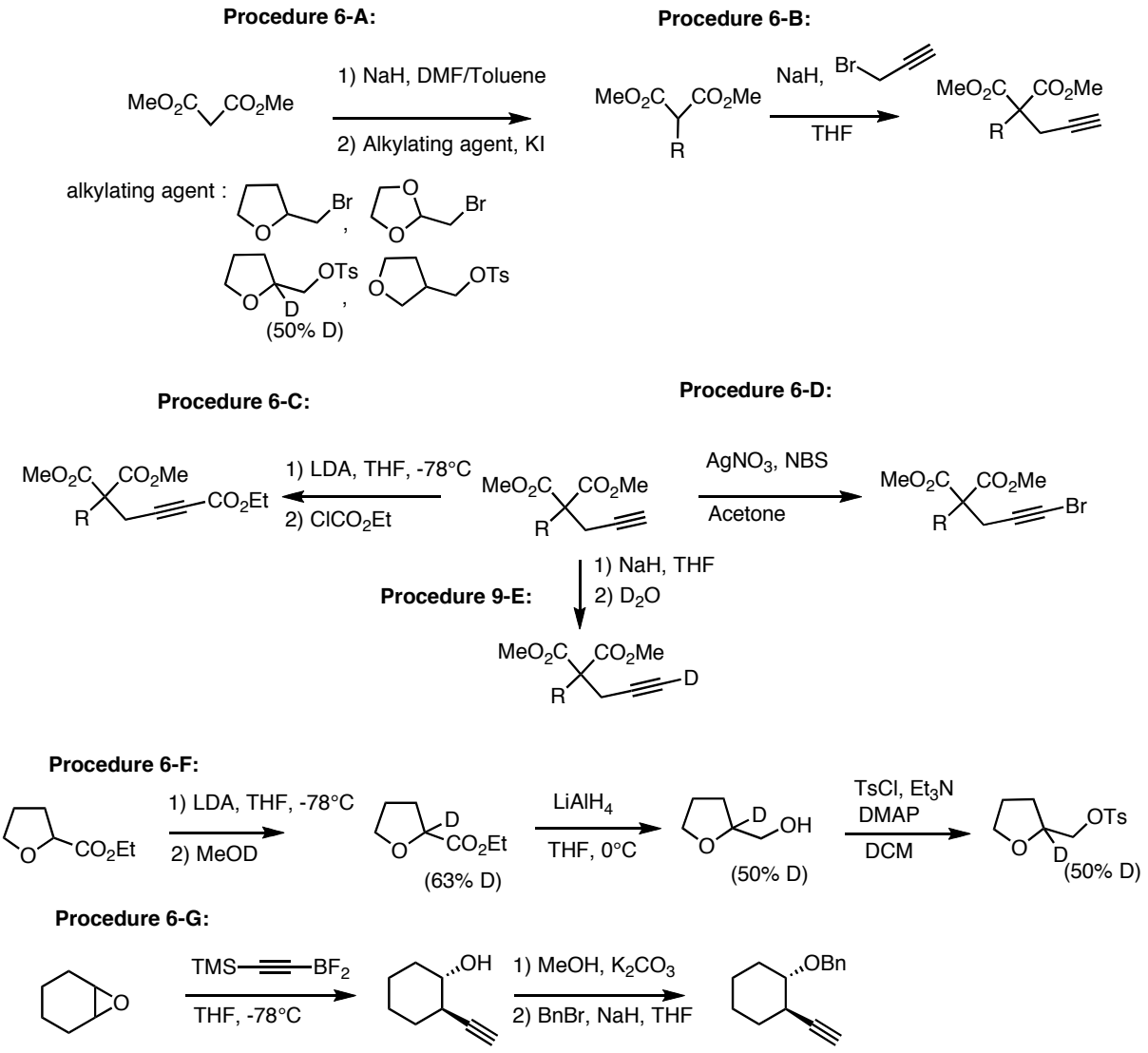
MW = 374.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **8-C.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 6/4, then PE/AcOEt : 4/6).
Reaction Time:	24 h.
Product:	Colorless solid.
Yield :	9%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.55-7.52 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 8H), 4.55 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 4.37 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* =7.6 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	156.5, 156.0, 134.9, 134.8, 131.5 (2C), 129.1, 129.0 (2C), 128.8, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 122.6, 113.6, 98.4, 86.1, 63.9, 63.7, 46.4, 45.8.
HRMS (ES, m/z)	calculated: 397.1164, ($M+Na^+$). found: 397.1168 ($M+Na^+$).

Chapitre 6 : Transfert formel d'hydrure 1,5 sur une fonction alcyne activée par l'or(I) :

Partie 1 : Hydroalkylation d'alcynyl éthers par une séquence catalysée à l'or(I) d'une migration d'hydrure 1,5 suivie d'une cyclisation.

The starting materials are prepared following the procedure described in the following scheme. Other starting materials described in the therotical part, are described in Dr Igor Dias Jurberg thesis.



General procedure 6-A: *monoalkylation of dimethyl malonates*:

In a round bottom flask, charged with NaH (1.2 equiv.) in toluene (1M to the alkylating agent) was slowly added dimethyl malonate (2 equiv.) at 0°C. The temperature was allowed to warm to room temperature, when the alkylating agent (1 equiv.), dissolved in DMF (1M to the alkylating agent) was introduced, followed by the addition of KI (0.5 equiv. to the alkylating agent). The reaction was then heated up to 100 °C overnight. After the complete consumption of the alkylating agent (TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); washed with small amounts of water (5x); dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography generally afforded the pure monoalkylated malonate.

General Procedure 6-B: *propargylation of monoalkylated dimethyl malonates*:

In a round bottom flask, charged with NaH (1.5 equiv.) in THF (0.125M) at 0°C, was added the monoalkylated dimethylmalonate (1equiv.). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Propargyl bromide (1.2 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature. After complete consumption of the monoalkylated malonate (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded dialkylated dimethyl malonates.

General Procedure 6-C: *Addition of ethyl chloroformate to terminal alkynes*

In a round bottom flask, charged with diisopropylamine (2 equiv.) in THF (0.25 M.) at 0°C was added *n*-BuLi (1.6M in hexanes, 2 equiv.) and allowed to stir for 15min. at 0°C. The temperature was then cooled to -78°C and the alkyne (1 equiv.) was added and allowed to stir at -78°C for 1h. The anion was then quenched with ethyl chloroformate (2 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, water was added and the reaction mixture extracted with AcOEt (3x), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the desired compounds.

General Procedure 6-D: *Bromination of Terminal alkynes*

To a solution of the malonate **6a** (1.0 mmol, 1eq., 254 mg) in acetone (3 ml) was added NBS (1.1 mmol, 1.1 eq., 194 mg) and $AgNO_3$ (0.05 mmol, 0.05 eq., 9 mg). The reaction was monitored by TLC. Upon reaction completion (Approx. 30'), water and petroleum ether were added to the reaction mixture. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted once with Et_2O. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO_2) of the residue the desired pure product

General Procedure 6-E: *Deuteration of Terminal alkyne*

To a solution of the malonate **1a** (1.0 eq.) in THF (0.05 M) was added NaH (1.4 eq.). After 1.5 h, the reaction mixture was quenched with D_2O (5ml); extracted with AcOEt (3x); washed with brine; dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (SiO_2) of the residue afforded the desired product.

Procedure 6-F: *Synthesis of tosylated 2-deutero-tetrahydrofurfuryl alcohol*

Deuteration of ethyl tetrahydrofurfurylate: To a solution of diisopropylamine (26 mmol, 1.3 eq., 3.7 ml) in THF (10 ml) at 0°C under Argon was added *n*-BuLi (24 mmol, 1.2 eq.), the mixture was stirred at 0°C for 20 minutes. The solution was then cooled to -78°C and the ester (20 mmol, 1.0 eq., 2.9 g.) was added dropwise to the reaction mixture. After two hours, MeOD (40 mmol, 2eq., 1.1 ml) was added. After 30 min., the reaction was quenched with a saturated NH_4Cl solution and was warmed up to room temperature. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted once with AcOEt. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt : 80/20) of the residue afforded 1.65 g. (11.4mmol, yield : 57%) of the desirated product (63% D)

Reduction of the ester: To a solution of $LiAlH_4$ (22.8 mmol, 2 eq., 860 mg) in THF (20 ml) at 0°C was added dropwise a solution of the ester (11.4 mmol, 1 eq., 1.65 g.) in THF (20 ml). The reaction was monitored by TLC. Upon reaction completion, AcOEt (10 ml) was added slowly to the reaction mixture, then a saturated solution of NH_4Cl was added. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted once with AcOEt. The combined organics layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt : 60/40) of the residue afforded 0.72 g. (7

mmol, yield : 61 %) of the desirated product (50 % D).

Tosylation of the alcohol: To a solution of the alcohol (7 mmol, 1 eq., 720 mg) in DCM (10 ml) was added sequentially at 0°C, Et_3N (14 mmol, 2 eq., 1.01 ml), TsCl (7 mmol, 1 eq., 1.3 g.) and DMAP (0.4 mmol, 0.05 eq.). The reaction was monitored by TLC. Upon completion, water was added to the reaction mixture. The organic layer was separated and the aqueous layer rextracted once with DCM. The combined organics layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt : 90/10) of the residue afforded 1.4 g. (5.6 mmol, yield : 79 %) of the desirated product (50 % D).

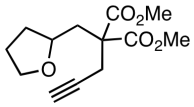
Procedure 6-G: *Synthesis of rac-(1R,2S)-2-ethynylcyclohexyl)methyl)benzene*

Opening of the cyclohexene oxide: n-BuLi in hexane (1.5 eq.) was added to a solution of Trimethylsilylacetylene (1.5 eq.) in tetrahydrofuran (1M.) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 10 min at this temperature. $BF_3.OEt_2$ (2 eq.) was subsequently added to the solution and stirring was maintaned for 10 min at -78°C. Cyclohexene oxide (1.0 eq.) was added then dropwise at -78°C. The reaction was monitored by TLC. Upon completion (approx. 30 min.), the reaction was treated with an aqueous solution of ammonium chloride. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organics layers were washed with water, washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt: 8/2) of the residue afforded the desired alcohol in quantitative yield as a colorless oil.

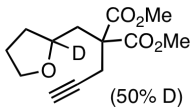
Deprotection of the alkyne: To a solution of the previously prepared alcohol (1.0 eq.) in methanol (0.5 ml) was added K_2CO_3. The reaction was monitored by TLC. Upon completion, the reaction was diluted with DCM and water was added. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organics layers were washed with water twice, washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO_2, PE/AcOEt: 8/2) of the residue afforded the desired alcohol in 65% yield as a colorless oil.

Benzylation of the secondary alcohol: To a solution of the previously prepared alkynyl alcohol (1.0 eq.) in THF (0.125M) at 0°C, was slowly added NaH (1.3 eq.). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. Benzyl bromide (1.2 equiv.) was then added, followed by the addition of tetrabutyl ammonium iodide (0.1 equiv.). The reaction

mixture was then allowed to stir at room temperature overnight. After the complete consumption of the starting alcohol (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography afforded the desired ether in a 54% yield.

2-Prop-2-ynyl-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-malonic acid dimethyl ester	**6.55**
	MF: $C_{13}H_{18}O_5$ MW = 254.3 g/mol.

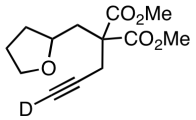
Procedure:	See the general procedure **6-A**, followed by **6-B.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 85/15).
Product:	Yellow oil.
Overall yield :	34%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.93 (dtd, *J* = 9.9 Hz, 6.6 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.05 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.54 (ddt, *J* = 12.2 Hz, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.7, 170.6, 79.3, 74.7, 71.3, 67.7, 55.7, 52.8, 52.6, 37.8, 32.1, 25.4, 22.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2953, 1743, 1436, 1220, 1087.
MS (EI^+, m/z)	254 (M+), 195, 110.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 254.1163. found: 254.1154.

2-Prop-2-ynyl-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-malonic acid dimethyl ester	**6.73**
	MF: $C_{13}H_{17}DO_5$ MW = 255.3 g/mol.

Procedure:	See the procedure **6-F**, followed by **6-A** and **6-B.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 85/15).
Product:	Yellow oil.
Overall yield :	7% (50% deuteration)

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.97 (ddd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 3.5 Hz, 0.5 H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.7, 170.6, 79.3, 74.7, 71.3, 67.7, 55.7, 52.8, 52.6, 37.8 (d, *J* = 9.4 Hz), 32.1 (d, *J* = 13.2 Hz), 25.4, 22.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2953, 1743, 1436, 1200, 1088.
MS (EI^+, m/z)	255 (M+), 196, 111.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 255.1207. found: 255.1217.

2-(3-deuteroprop-2-ynyl)-2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl) malonic acid dimethyl ester **6.69**

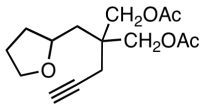


MF: $C_{13}H_{17}DO_5$

MW = 255.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-E.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 85/15).
Product:	Yellow oil.
Yield :	90%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.96-3.92 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 14.6 Hz, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.54 (ddt, *J* = 12.1 Hz, *J* = 8.5Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.7, 170.6, 78.8 (t, *J* = 6.8 Hz), 74.7, 71.0 (t, *J* = 38.7 Hz), 67.7, 55.7, 52.7, 52.6, 37.8, 32.2, 25.4, 22.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2974, 2953, 2600, 1744, 1436, 1287, 1219, 1200, 1183, 1087.
MS (EI^+, m/z)	255 (M+), 224, 196, 181, 171, 164, 139.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 255.1207. found: 255.1226.

Acetic acid 2-acetoxymethyl-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-pent-4-ynyl ester	**6.61a**



MF: $C_{15}H_{22}O_5$

MW = 282.3 g/mol.

Procedure: To a solution of $LiAlH_4$ (4.0 eq.) in THF (5ml) at 0°C was added dropwise a solution of malonate **6.55** (1.0 eq.) in THF (5 ml). The reaction was monitored by TLC. Upon completion, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl. The aqueous layer was extracted twice with Et_2O. The combined organics layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was used without further purification. To a solution of the previously prepared diol (1.0 eq.) in DCM were added sequentially Et_3N (4.0 eq.), Ac_2O (3.0 eq.) and DMAP (0.05 eq.). The reaction was monitored by TLC. Upon completion (approx. 15 min.), the reaction was quenched with water. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organics layers were washed with water twice, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO_2) of the residue afforded the desired diacetate

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).

Product: Colorless oil.

Overall yield : 73%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 4.92 (s, 2H), 4.91 (dd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.67 (td, *J* = 8.2Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 16.9 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 16.9 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.72 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.63 (dd, *J* = 14.7 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.44 (ddd, *J* = 16.9 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H).

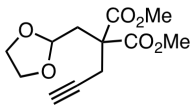
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.7 (2C), 79.9, 75.0, 71.1, 67.8, 66.0, 66.0, 39.5, 37.2, 33.0, 25.2, 22.7, 20.1 (2C).

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3313, 2973, 2870, 1747, 1467, 1230, 1042.

MS (EI^+, m/z): 281 (M+), 239, 230, 219, 181, 168, 130.

HRMS (EI$^+$, m/z)	calculated: 239.1283 (M$^+$-Ac). found: 239.1280 (M$^+$-Ac).

2-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-2-prop-2-ynyl-malonic acid dimethyl ester	**6.61b**

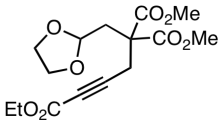


MF: $C_{12}H_{16}O_6$

MW = 256.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-A**, followed by **6-B.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 80/20).
Product:	Yellow oil.
Yield :	42%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	4.99 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.2 (2C), 101.6, 79.0, 71.5, 64.8 (2C), 54.6, 52.8 (2C), 35.6, 23.6.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3314, 2954, 2336, 1743, 1436, 1200.
MS (EI$^+$, m/z)	256 (M+), 241, 225, 211, 210, 197.
HRMS (EI$^+$, m/z)	calculated: 256.0947. found: 256.0940.

6-[1,3]Dioxolan-2-yl-5,5-bis-methoxycarbonyl-hex-2-ynoic acid ethyl ester	**6.61c**

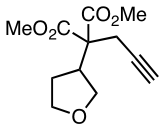


MF: $C_{15}H_{20}O_8$

MW = 328.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-C.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).
Product:	Yellow oil.
Yield :	53%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	4.99 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 2.49 (d, *J* = 4.7Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	169.7 (2C), 153.3, 101.5, 83.5, 75.7, 64.8 (2C), 61.9, 54.3, 53.0 (2C), 35.8, 23.9, 14.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2954, 2241, 1743, 1717, 1436, 1253, 1095.
MS (EI$^+$, m/z)	297 (M -OMe)+, 283, 269, 255, 223, 195.
HRMS (EI$^+$, m/z)	calculated: 297.0974 (M$^+$-OMe). found: 297.0977 (M$^+$-OMe).

2-Prop-2-ynyl-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-malonic acid dimethyl ester **6.64a**



MF: $C_{12}H_{16}O_5$

MW = 240.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-A**, followed by **6-B.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).

Product: Colorless oil.

Overall yield : 53%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 3.95 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 15.5 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H).

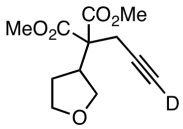
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.2, 169.9, 78.7, 71.6, 69.4, 67.9, 58.8, 52.8, 52.7, 41.9, 27.8, 24.4.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 3313, 2954, 2858, 1758, 1736, 1436, 1355, 1276, 1232, 1201, 1182, 1118, 1075, 1054, 1026.

MS (EI^+, m/z): 240 (M+), 170, 138.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 240.0998.
found: 240.0999.

2-(3-deutero-prop-2-ynyl)-2-(tetrahydro-furan-3-yl)-malonic acid dimethyl ester



MF: $C_{12}H_{15}O_5D$

MW = 241.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-E.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).

Product: Colorless oil.

Overall yield : 77%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 3.95 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H).

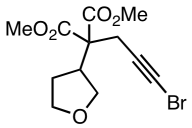
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.1, 169.8, 78.2 (t, *J* = 7.2 Hz), 71.4 (t, *J* = 37.8 Hz), 69.3, 67.8, 58.7, 52.8, 52.7, 41.8, 27.7, 24.3.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2982, 2954, 2859, 2600, 1736, 1436, 1264, 1233, 1200, 1075.

MS (EI^+, m/z): 241 (M+), 240, 210, 171, 139.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 241.1061,.
found: 241.1063.

2-(3-Bromo-prop-2-ynyl)-2-(tetrahydro-furan-3-yl)-malonic acid dimethyl ester	**6.65b**



MF: $C_{12}H_{15}BrO_5$

MW = 319.1 g/mol.

Procedure: To a solution of the terminal alkyne **6.64a** (1 eq.) in acetone (0.33 M.) was added sequentially at 0°C, NBS (1.1 eq.) and $AgNO_3$ (0.05 eq.). The reaction was stirred at 0°C and monitored by TLC, upon reaction completion, PE and water were added to the reaction mixture. The aqueous layers were extracted three times with PE, the reunited organic layers were washed twice with water and once with brine, the dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. If needed, the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, petroleum ether / diethyl ether) to afford the desired ynamide.

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).

Product: Colorless oil.

Overall yield : 71%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 3.95 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.82 (td, *J* = 8.3Hz, *J* = 2.5Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (ddd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 8.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H).

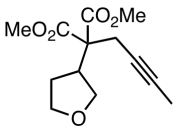
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.0, 169.8, 74.7, 69.4, 67.9, 58.7, 52.8 (2C), 42.0, 41.8, 27.2, 25.5.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2954, 1736, 1435, 1233, 1075.

MS (EI^+, m/z): 287 (M-OMe)+, 149, 228, 199, 169, 137, 118.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 286.9919 (M^+-OMe).
found: 286.9887 (M^+-OMe).

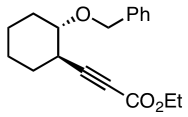
2-(but-2-ynyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)malonic acid dimethyl ester	**6.64c**



MF: $C_{13}H_{18}O_5$

MW = 254.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **9-A**, followed by **9-B** with but-2-ynyl methanesulfonate of propargyl bromide**.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).
Product:	Colorless oil.
Overall yield :	53%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.97 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (dt, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.79 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.76 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.6, 170.2, 79.2, 73.2, 69.4, 67.9, 59.1, 52.7 (x2), 41.8, 27.8, 24.8, 3.5.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2954, 2857, 1736, 1436, 1276, 1231, 1201, 1183.
MS (EI^+, m/z)	254 (M+), 184, 168, 130, 119.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 254.1154. found: 254.1162.

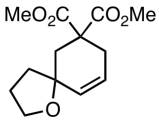
2-(but-2-ynyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)malonic acid dimethyl ester	**6.67b**
	MF: $C_{18}H_{22}O_3$ MW = 270.4 g/mol.

Procedure:	See the procedure **6-G**, followed by **6-C.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 95/5).
Product:	Colorless oil.
Overall yield :	31%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.43-7.40 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (td, *J* = 8.6 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 4.2Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	153.8, 138.5, 128.3, 127.7, 127.5, 90.8, 78.4, 74.2, 71.3, 61.7, 35.3, 30.2, 29.4, 23.9, 23.0, 14.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2939, 2862, 2236, 1713, 1246, 1097.
MS (EI^+, m/z)	286 (M+), 257, 240, 213, 183, 169.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 286.1569. found: 286.1558.

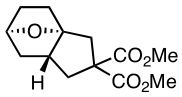
The catalysis was performed using the following procedure :

General procedure 6-H : *Gold-catalyzed C-H functionalization*

To a solution of the substrate (1.0 equiv.) in dry nitromethane (0.2 M.) was added XphosAu($NCCH_3$)SbF_6 (0.04 equiv.). The reaction mixture was heated at 100°C and was periodically monitored by TLC. Upon completion of the reaction, the mixture was evaporated and purified by flash column chromatography (SiO_2).

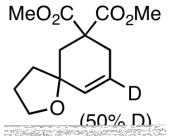
dimethyl 1-oxaspiro[4.5]dec-9-ene-7,7-dicarboxylate	**6.57**
	MF: $C_{13}H_{18}O_5$ MW = 254.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-H.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 85/15).
Reaction Time:	10 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	74%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.85-5.81 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 10.0Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.85 (ddd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 3.2Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.19 (dt, *J* = 17.8Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.3, 171.2, 130.4, 126.4, 77.8, 66.8, 52.6, 52.3, 51.9, 38.3, 38.1, 30.5, 25.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 1740, 1436, 1251, 1040.
MS (EI^+, m/z)	254 (M+), 195, 163, 149, 110.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 254.1154. found: 254.1155.

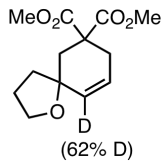
***rac*-(S)-10-Oxa-tricyclo[5.2.1.01,5]decane-3,3-dicarboxylic acid dimethyl ester**	**6.59**
	MF: $C_{13}H_{18}O_5$ MW = 254.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-H.**

Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 85/15).
Yield	Analytical fraction
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	4.52 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.73 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.37 (dd *J* = 11.3 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.80-1.59 (m, 5H), 1.51-1.45 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	173.0, 171.8, 94.5, 78.0, 62.4, 52.8, 52.6, 46.8, 40.9, 40.3, 37.2, 31.0, 30.3.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 2871, 1736, 1452, 1435, 1348, 1314, 1265, 1245, 1214, 1198, 1167, 1144, 1116, 1082, 1041, 1007.
MS (EI^+, m/z)	254 (M+), 194, 150, 140, 117.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 254.1154. found: 254.1150.

Deuterated compound	**6.74**
	MF: $C_{13}H_{17}DO_5$ MW = 255.3 g/mol.

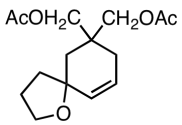
Procedure:	See the general procedure **6-H.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 85/15).
Reaction Time:	20 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	60% (50% deuteration).
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.84 (ddd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 4.7 Hz, *J* = 2.7 Hz, 0.5H), 5.60 (bs, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.18 (dt, *J* = 17.8 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.3, 171.2, 130.3 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 126.4, 77.8, 66.8, 52.6, 52.3, 51,8, 38.3, 38.1, 30.4 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 25.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 1741, 1436, 1251, 1041.
MS (EI^+, m/z)	255 (M+), 224, 195, 164, 150.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 255.1217. found: 255.1219.

Deuterated compound	**6.70**
	MF: $C_{13}H_{17}DO_5$

MW = 255.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-H.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 85/15).
Reaction Time:	18 h.
Product:	Yellow oil.
Yield :	59% (62% of deuteration).
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.87-5.79 (m, 1H), 5.60 (ddt, *J* = 10.0Hz, *J* = 2.7Hz, *J* = 1.5Hz, 0.5H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.88 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.19 (dt, *J* = 17.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	172.3, 171.2, 130.5, 126.4 (d, *J* = 13.1 Hz), 77.8, 66.9, 52.6, 52.3, 51.9, 38.3 (d, *J* = 5.0 Hz) 38.2 (d, *J* = 11.1 Hz), 30.5, 25.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 1741, 1436, 1251, 1042.
MS (EI^+, m/z)	255 (M+), 224, 194, 163, 149.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 255.1217. found: 255.1224.

1-oxaspiro[4.5]dec-9-ene-7,7-diylbis(methylene) diacetate **6.62a**



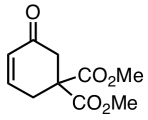
MF: $C_{15}H_{22}O_5$

MW = 282.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-H.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).
Reaction Time:	8 h.
Product:	Colorless oil.
Yield :	70%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.68 (ddd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 16.3 Hz, *J* = 11.0 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 7.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.83 (dt, *J* = 16.3 Hz, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99-1.72 (m, 5H), 1.62 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	170.9, 170.7, 131.1, 124.9, 78.2, 67.9, 67.0, 65.8, 39.1, 38.6, 36.7, 29.2, 25.9, 20.8 (2C).
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2969, 1744, 1364, 1241, 1043.
MS (EI^+, m/z)	282 (M+), 162, 149, 111.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 282.1467.

found: 282.1464.

Dimethyl 5-oxocyclohex-3-ene-1,1-dicarboxylate	**6.62b**



MF: $C_{10}H_{12}O_5$

MW = 212.2 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-H** in nitropropane at 130°C**.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 80/20).

Reaction Time: 18 h.

Product: Yellow oil.

Yield : 73%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 6.89 (dt, *J* = 10.2 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.04 (dt, *J* = 10.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.98 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 2H).

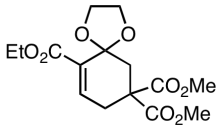
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 179.5, 170.1 (1C), 145.8, 129.7, 55.5, 53.3 (2C), 42.7, 31.3

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 1741, 1694, 1262.

MS (EI^+, m/z): 212 (M^+), 181, 168, 153, 131.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 212.0685.
found: 212.0685.

6-[1,3]Dioxolan-2-yl-5,5-bis-methoxycarbonyl-hex-2-ynoic acid ethyl ester	**6.62c**



MF: $C_{15}H_{20}O_8$

MW = 328.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-H.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).

Reaction Time: 20 h.

Product: Yellow oil.

Yield : 65%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.12 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.74 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 170.5 (2C), 164.1, 141.8, 130.9, 104.3, 65.5, 60.4 (2C), 52.8, 52.5 (2C), 38.7, 31.0, 14.1.

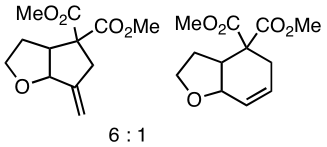
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2954, 1744, 1731, 1437, 1258, 1075.

MS (EI^+, m/z): 328 (M^+), 297, 223, 184

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 328.1158.

found: 328.1177.

2-Prop-2-ynyl-2-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-malonic acid dimethyl ester	**6.65a and 6.66a**



MF: $C_{12}H_{16}O_5$

MW = 240.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-H.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).

Reaction Time: 8 h.

Product: Colorless oil (6:1 ratio of inseparable isomers).

Yield : 95%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***major:*** 5.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (td, *J* = 8.0 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (td, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.20 (dq, *J* = 16.2 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***major:*** 171.8, 170.0, 147.0, 113.1, 84.6, 68.5, 61.9, 52.9, 52.8, 48.0, 38.0, 29.8.

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***minor:*** 5.69 (ddd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 5.3 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.58 (dt, *J* = 10.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.696-2.59 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H).

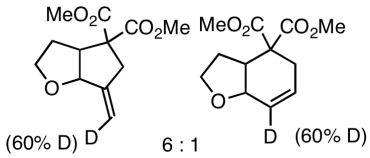
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***minor:*** 171.3, 170.8, 127.9, 125.9, 74.4, 65.8, 56.2, 52.6, 52.3, 40.4, 26.8, 25.9.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4) 2981, 2953, 2855, 1736, 1435, 1242, 1160, 1063.

MS (EI^+, m/z) 240 (M+), 222, 208, 181, 163, 150, 121.

HRMS (EI^+, m/z) calculated: 240.0998.
found: 240.0994.

2-(3-deutero-prop-2-ynyl)-2-(tetrahydro-furan-3-yl)-malonic acid dimethyl ester



MF: $C_{12}H_{15}O_5D$

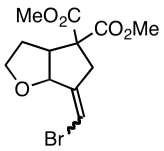
MW = 241.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-H.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).

Reaction Time:	18 h.
Product:	Colorless oil. (6:1 ratio of inseparable isomers, 60% deuteration for both isomers).
Yield :	88%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***major:***	5.21-5.19 (m, 0.4H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (td, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.53 (ddd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 12.4 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***major:***	171.8, 170.0, 147.0, 113.1, 84.6, 68.5, 61.9, 52.9, 52.8, 48.0, 38.0, 29.8.
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***minor:***	5.71-5.68 (m, 1H), 5.60 (dt, *J* = 10.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, 0.4H), 4.78-4.76 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.86-2.59 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***minor:***	171.3, 170.8, 127.9, 125.9, 74.4, 65.8, 56.2, 52.6, 52.3, 40.4, 26.8, 25.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2953, 2855, 1738, 1435, 1272, 1239, 1160, 1063.
MS (EI^+, m/z)	241 (M+), 240, 210, 171, 139.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 241.1061,. found: 241.1085.

2-(3-Bromo-prop-2-ynyl)-2-(tetrahydro-furan-3-yl)-malonic acid dimethyl ester	**6.65b**



(4.3:1)

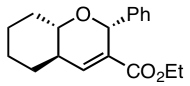
MF: $C_{12}H_{15}BrO_5$

MW = 319.1 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-H.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 8/2).
Reaction Time:	24 h.
Product:	Yellow oil. (4.3: 1 mixture of inseparable isomers).
Yield :	75%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) ***major:***	6.38-6.36 (m, 1H), 4.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.90 (td, *J* = 8.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.94 (dt, *J* = 17.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***major:***	171.6, 169.7, 144.9, 106.1, 84.1, 68.5, 60.7, 53.1, 52.7, 48.9, 37.4, 29.1.
^{1}H NMR (δ,ppm)	6.24 (bs, 1H), 5.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.78

($CDCl_3$, 400 MHz) ***minor:***	(s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 16.2 Hz, *J* = 2.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) ***minor:***	171.2, 169.6, 143.4, 104.6, 83.0, 69.0, 61.6, 53.1, 52.8, 48.0, 38.3, 29.7.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2954, 1740, 1436, 1272, 1074.
MS (EI^+, m/z)	318 (M+), 288, 258, 228, 198, 179, 147.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 318.0103. found: 318.0118.

2-(but-2-ynyl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)malonic acid dimethyl ester	**6.68f**



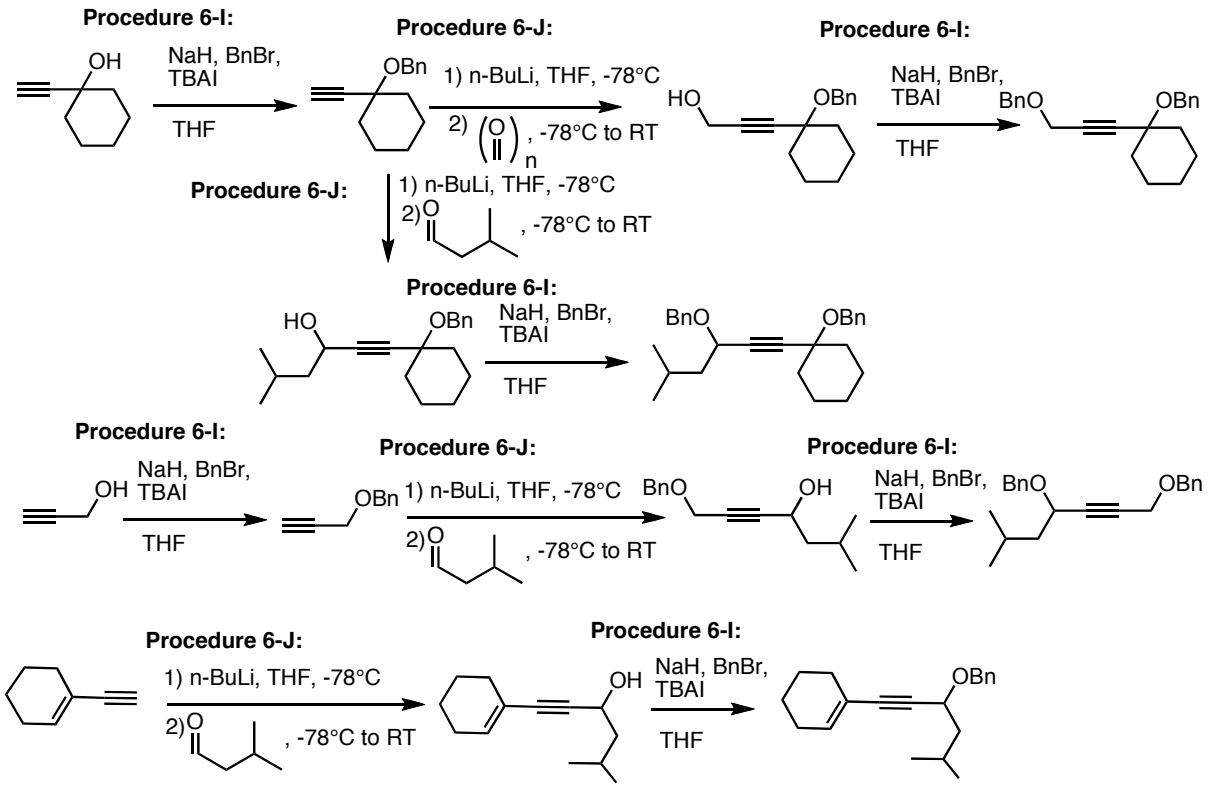
MF: $C_{18}H_{22}O_2$

MW = 270.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-H.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 95/5).
Reaction Time:	6 h.
Product:	Colorless oil.
Yield :	88%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.35 (td, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.50 (dd, *J* = 3.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.07-3.90 (m, 2H), 3.22 (td, *J* = 10.1 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.19 (td, *J* = 13.3 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	165.7, 142.0, 140.6, 132.8, 128.3, 128.3, 128.0, 78.3, 78.2, 60.2, 41.0, 31.9, 30.1, 25.8, 24.9, 13.8.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2929, 2857, 1718, 1455, 1253.
MS (EI^+, m/z)	286 (M+), 257, 240, 213, 183, 169.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 286.1569. found: 286.1558.

Partie 2 : Synthèse d'allènes par une séquence d'un transfert d'hydrure 1,5/Fragmentation catalysée a l'or(I)

The synthesis of the substrate made by the author of this thesis is done following two general procedures. Those procedures are sumed up in the following scheme.

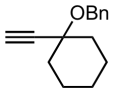


General procedure 6-I: *Benzylation of propargylic alcohols*

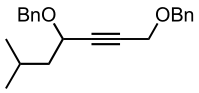
To a solution of the propargylic alcohol (1.0 eq.) in THF (0.3 M.) at 0°C, was slowly added NaH (1.3 eq.). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. Benzyl bromide (1.2 equiv.) was then added, followed by the addition of tetrabutyl ammonium iodide (0.1 equiv.). The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature overnight. After the complete consumption of the starting alcohol (TLC), the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl, extracted with AcOEt (3x); dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (SiO_2) afforded the desired ether.

General Procedure 6-J: *Addition of a terminal alkyne on an aldehyde*

To a solution of the terminal alkyne (1.0 eq.) was added n-BuLi in hexane (1.2 eq.) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 30 min. at this temerature, then the aldehyde (3.0 eq.) was added to the solution and the reaction was allowed to heat to room temperature. Upon completion (TLC), the reaction was treated with an aqueous solution of ammonium chloride. The aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organics layers were washed with water, washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (SiO_2) of the residue afforded the pure desired alcohol.

(1-Ethynyl-cyclohexylmethoxy)-benzene	**6.124**
	MF: $C_{15}H_{18}O$ MW = 214.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-I** starting from 1-ethynylcyclohexanol.
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 98/2).
Product:	Pale oil.
Yield:	80%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.41-7.33 (m, 4H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	139.2, 128.3 (2C), 127.8 (2C), 127.4, 85.5, 73.9, 72.2, 65.5, 37.3 (2C), 25.5 (2C), 22.8.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3309, 2938, 2861, 1497, 1452, 1088.
MS (EI^+, m/z)	214 (M^+), 180, 168.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 214.1358. found: 214.1353.

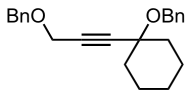
Dibenzyl compound	**6.126**
	MF: $C_{22}H_{26}O_2$ MW = 322.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-I** starting with propargylic alcohol, followed by the general procedure **6-J** with isovaleraldehyde,

and finally the procedure **6-I**.

Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 98/2).
Product:	Pale oil.
Yield:	80%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.40-7.29 (m, 10H), 4.84 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.25-4.22 (m, 1H), 1.93 (dq, *J* = 13.7 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.79 (dtd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 1.62 (dtd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	138.1, 137.5, 128. 5 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 127.7, 86.1, 81.6, 71.6, 70.6, 67.4, 57.2, 44.8, 24.7, 22.8, 22.4.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3310, 2959, 1710, 1455, 1087.
MS (EI^+, m/z)	322 (M^+), 265, 235, 201.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 322.1933. found: 322.1924.

((3-(1-(benzyloxy)cyclohexyl)prop-2-ynyloxy)methyl)benzene **6.129a**

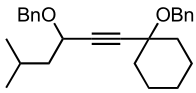


MF: $C_{23}H_{26}O_2$

MW = 334.5 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-I** starting from **6.132a**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 98/2).
Product:	Pale oil.
Yield:	72%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.40-7.25 (m, 10H), 4.68 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	139.3, 137.5, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 127.9, 127.7 (2C), 127.3, 88.2, 81.8, 74.2, 71.4, 65.6, 57.5, 37.3 (2C), 25.5 (2C), 22.9.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2938, 2859, 1453, 1350, 1072.
MS (EI^+, m/z)	334 (M^+), 303, 242, 213, 197, 183.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 334.1933. found: 334.1931.

((1-(3-(benzyloxy)-5-methylhex-1-ynyl)cyclohexyloxy)methyl)benzene **6.129b**

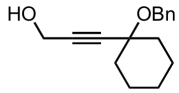


MF: $C_{27}H_{34}O_2$

MW = 390.6 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-I** starting from **6.132b**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 98/2).
Product:	Pale oil.
Yield:	80%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.40-7.25 (m, 10H), 4.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.92 (tt, *J* = 13.4 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.80-1.69 (m, 5H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.38-1.32 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	139.3, 138.1, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127.3, 87.3, 85.5, 74.3, 70.5, 67.4, 65.6, 44.9, 37.5 (2C), 25.5, 24.8, 23.0 (2C), 22.8, 22.4.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2937, 1709, 1453, 1089.
MS (EI^+, m/z)	390 (M^+), 299, 284, 213, 183.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 390.2559. found: 390.2547.

3-(1-Phenoxymethyl-cyclohexyl)-prop-2-yn-1-ol — 6.132a

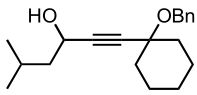


MF: $C_{16}H_{20}O_2$

MW = 244.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-J** starting from **6.124**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 85/15).
Product:	Pale oil.
Yield:	81%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.40-7.33 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	139.3, 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 87.4, 84.2, 73.9, 65.5, 51.3, 37.2 (2C), 25.5 (2C), 22.8.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3621, 3462, 2938, 2860, 1452, 1379.
MS (EI^+, m/z)	244 (M^+), 213, 201, 187.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 244.1463. found: 244.1460.

5-Methyl-1-(1-phenoxymethyl-cyclohexyl)-hex-1-yn-3-ol — 6.132b

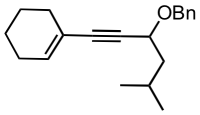


MF: $C_{20}H_{28}O_2$

MW = 300.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-J** starting from **6.124**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 85/15).
Product:	Pale oil.
Yield:	60%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.40-7.32 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.48 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.86 (tt, *J* = 13.5 Hz, *J* =6.8 Hz, 1H), 1.73-1.62 (m, 5H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.38-1.27 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	139.4, 128.3 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 87.4, 86.3, 74.0, 65.5, 61.2, 47.1, 37.4 ,37.3, 25.5 , 25.0, 22.9 (2C), 22.6, 22.6.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	3618, 2937, 2860, 1452, 1368, 1088.
MS (EI^+, m/z)	300 (M^+), 257, 243, 213.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 300.2089. found: 300.2087.

5-Methyl-1-(1-phenoxymethyl-cyclohexyl)-hex-1-yn-3-ol **6.134**



MF: $C_{20}H_{26}O$

MW = 282.4 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-J**, followed by **6-I** starting from 1-ethynyl cyclohexene.
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 98/2).
Product:	Pale oil.
Yield:	82%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.32-7.18 (m, 5H), 6.07 (tt, *J* = 3.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.83 (tq, *J* = 13.3 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.61-1.32 (m, 5H), 0.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	138.4, 134.9, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.6, 120.4, 87.7, 85.8, 70.4, 67.8, 45.0, 29.4, 25.7, 24.8, 22.8, 22.4, 22.4, 21.6.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2957, 2869, 1680, 1467, 1072.
MS (EI^+, m/z)	282 (M^+), 225, 196, 160, 132.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 282.1984. found: 282.1980.

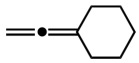
The catalysis was performed using the following procedures :

General procedure 6-K : *Au(I)-catalyzed transformations of primary benzyl ethers*

To a solution of the substrate (0.1 mmol, 1 equiv.) in dry chloroform (500µL) was added XPhosAu($NCCH_3$)SbF_6 **3** (3.8 mg, 0.04 equiv.) and the reaction mixture was heated at 60°C. Upon completion of the reaction, the mixture was evaporated and purified by flash column chromatography
(SiO_2).

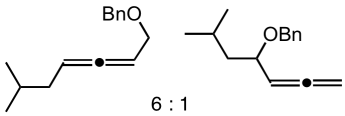
Procedure 6-L: *Au(I)-catalyzed transformations of secondary and tertiary benzyl ethers*

To a solution of the substrate (0.1 mmol, 1 equiv.) in dry chloroform (500µL) was added [(2,4-*t*-BuPhO)$_3$PAu(NCPh)SbF_6] **4** (3.8 mg, 0.04 equiv.) and the reaction mixture was stirred at 20°C.Upon completion of the reaction, the mixture was evaporated and purified by flash column chromatography (SiO_2).

Vinylidene-cyclohexane	**6.125**
	MF: C_8H_{11} MW = 108.2 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-K.**
Reaction Time:	30 min.
NMR Yield:	78%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	4.57-4.55 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 2H).
Previously Described:	Danheiser, R.L.; Choi, Y.M.; Menichincheri, M.; Stoner, E.J., *J.Org.Chem.,* **1993,** *58*, 322-327

(6-Methyl-hepta-2,3-dienyloxymethyl)-benzene and (1-Isobutyl-buta-2,3-dienyloxymethyl)-benzene	**6.127 and 6.128**



MF: $C_{15}H_{20}O$

MW = 216.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-K.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 98/2).

Reaction Time: 30 min.

Product: Pale oil.

Yield: 78%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) maj: 7.42-7.32 (m, 5H), 5.30-5.19 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.10 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.71 (tq, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) maj: 204.6, 137.3, 127.3 (2C), 126.9 (2C), 126.6, 89.4, 86.6, 70.6, 67.7, 37.0, 27.4, 21.2, 21.1.

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) min: 7.42-7.32 (m, 5H), 5.10 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.85 (qd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.00-1.66 (m, 1H), 1.86 (td, *J* = 13.4 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

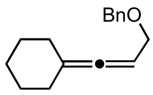
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) min: 207.7, 137.6, 127.3 (2C), 126.9 (2C), 126.4, 90.8, 75.1, 74.5, 69.1, 44.1, 23.4, 21.9, 21.3.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2958, 1963, 1466, 1454, 1093.

MS (EI^+, m/z): 216 (M^+), 180, 168.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 216.1514.
found: 216.1522.

(3-Cyclohexylidene-allyloxymethyl)-benzene	**6.130a**



MF: $C_{16}H_{20}O$

MW = 228.3 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-L.**

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 98/2).

Reaction Time: 1.5 h.

Product: Pale oil.

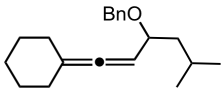
Yield: 82%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.39-7.27 (m, 5H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.17-2.13 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 2H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	190.9, 137.3, 127.3 (2C), 126.9 (2C), 126.5, 102.1, 85.0, 70.2, 68.2, 30.4 (2C), 26.3 (2C), 25.0.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2934, 1965, 1449, 1261.
MS (EI^+, m/z)	228 (M^+), 198, 168.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 228.1514. found: 228.1523.

[1-(2-Cyclohexylidene-vinyl)-3-methyl-butoxymethyl]-benzene — 6.130b

MF: $C_{20}H_{28}O$

MW = 284.4 g/mol.

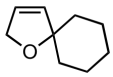


Procedure:	See the general procedure **6-L.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 99/1).
Reaction Time:	12 h.
Product:	Pale oil.
Yield:	82%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.44-7.25 (m, 5H), 4.88-4.85 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.22-2.11 (m, 4H), 1.81 (tt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H),1.73-1.30 (m, 8H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	198.3, 137.9, 127.2 (2C), 126.9 (2C), 126.3, 101.8, 89.1, 76.8, 68.7, 44.1, 30.8, 30.4, 26.3, 26.3, 25.0, 23.5, 21.6, 21.6.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2964, 1491, 1261, 1978.
MS (EI^+, m/z)	284 (M^+), 230, 168, 130.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 284.2140. found: 284.2153.

1-Oxa-spiro[4.5]dec-3-ene — 6.133a

MF: $C_9H_{14}O$

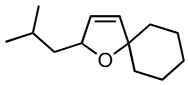
MW = 138.2 g/mol.



Procedure:	See the general procedure **6-L.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 pure PE).

Reaction Time:	1.5h.
Product:	Pale oil.
Yield:	90%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.88 (dt, *J* =6.2 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.82 (dt, *J* = 6.2 Hz, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 2.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H), 1.73-1.30 (m, 10H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	133.8, 124.2, 88.4, 72.6, 36.0 (2C), 24.4 (2C), 22.5 .
Previously described:	Schmidt, B.; Wildemann, H. *Eur. J. Org. Chem.,* **2000,** 3145-3163

2-Isobutyl-1-oxa-spiro[4.5]dec-3-ene **6.133b**

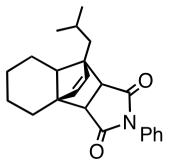


MF: $C_{13}H_{22}O$

MW = 194.3 g/mol.

Procedure:	See the general procedure **6-L.**
Purification:	Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 98/2).
Reaction Time:	4 h.
Product:	Pale oil.
Yield:	93%
^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	5.88 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 1.79 (tt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 4H), 1.50-1.29 (m, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).
^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	133.3, 129.4, 89.0, 83.2, 47.0 , 39.4, 37.6, 25.6, 25.3, 23.7, 23.6, 23.2, 23.1.
IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4)	2933, 2858, 1773, 1467, 1366.
MS (EI^+, m/z)	194 (M^+), 168.
HRMS (EI^+, m/z)	calculated: 194.1671. found: 194.1674.

5-Methyl-1-(1-phenoxymethyl-cyclohexyl)-hex-1-yn-3-ol	**6.137**



MF: $C_{23}H_{27}NO_2$

MW = 349.5 g/mol.

Procedure: See the general procedure **6-L** with 4.0 eq. of N-phenyl maleimide and 0.06 eq. of catalyst.

Purification: Flash column chromatography (SiO_2 PE/AcOEt: 9/1).

Reaction Time: 1 h.

Product: Colorless solid.

Yield: 66%

^{1}H NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.44-7.40 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 5.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.56 –td, *J* = 13.3 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.50-1.23 (m, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (δ,ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 175.4, 175.4, 136.3, 134.2 (2C), 131.0, 127.9, 127.3, 125.6 (2C), 65.7, 60.7, 57.4, 51.4, 48.5, 37.3, 29.2, 24.3, 24.1, 23.2, 23.0, 22.0, 21.3.

IR (ν, cm^{-1}) (CCl_4): 2934, 1713, 1377, 1178.

MS (EI^+, m/z): 349 (M^+),176, 133, 120.

HRMS (EI^+, m/z): calculated: 349.2042.
found: 349.2040.